

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

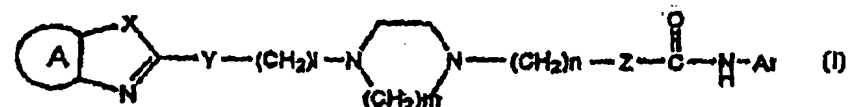

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

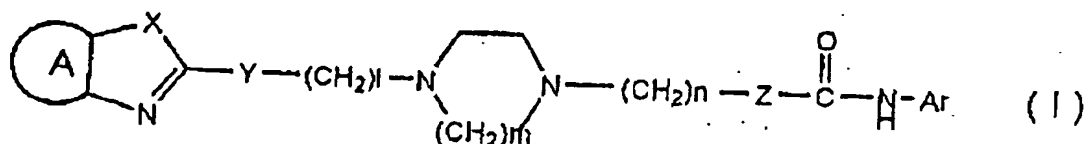
com. USSN 10/371,234



<p>(51) 国際特許分類6 C07D 233/70, 235/28, 263/58, 277/74, 277/80, 401/12, 413/04, 413/12, 417/12, 498/04, C07F 9/653, A61K 31/495, 31/55, 31/505</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/54153</p> <p>(43) 国際公開日 1998年12月3日(03.12.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/02300</p> <p>(22) 国際出願日 1998年5月26日(26.05.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/149892 1997年5月26日(26.05.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 興和株式会社(KOWA COMPANY, LTD.)(JP/JP) 〒460-8625 愛知県名古屋市中区錦三丁目6番29号 Aichi, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 渋谷公幸(SHIBUYA, Kimiyuki)(JP/JP) 〒359-1142 埼玉県所沢市大字上新井729番地の1 ライオンズビルズ西所沢403号 Saitama, (JP) 川峯勝巳(KAWAMINE, Katsumi)(JP/JP) 佐藤幸広(SATO, Yukihiko)(JP/JP) 〒189-0022 東京都東村山市野口町2-17-43 興和東村山寮 Tokyo, (JP) 三浦 徹(MIURA, Toru)(JP/JP) 〒331-0062 埼玉県大宮市土屋436-15 Saitama, (JP) 尾崎千代香(OZAKI, Chiyoka)(JP/JP) 〒177-0045 東京都練馬区石神井台6-19-42 Tokyo, (JP)</p>		<p>枝野敏行(EDANO, Toshiyuki)(JP/JP) 〒350-1124 埼玉県川越市新宿町2-4-3 板谷川越パークハイツ304号 Saitama, (JP) 平田光輝(HIRATA, Mitsuteru)(JP/JP) 〒350-2211埼玉県鶴ヶ島市脚折町2-27-19 Saitama, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 佐伯憲生(SAEKI, Norio) 〒103-0027 東京都中央区日本橋3丁目15番2号 高愛ビル9階 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: NOVEL CYCLIC DIAMINE COMPOUNDS AND MEDICINE CONTAINING THE SAME</p> <p>(54)発明の名称 新規な環状ジアミン化合物及びこれを含有する医薬</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p>  <p>(a)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds represented by formula (I) and salts or solvates of these, each being useful especially as an acyl coenzyme A cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitor, wherein (a) represents an optionally substituted divalent residue of benzene, pyridine, cyclohexane or naphthalene, or vinylene; Ar represents optionally substituted aryl; X represents -NH-, oxygen, or sulfur; Y represents -NR1-, oxygen, sulfur, sulfoxide, or sulfone; Z represents a single bond or -NR2-; R1 and R2 each represents hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted lower silylalkyl; l is an integer of 0 to 15; m is 2 or 3; and n is an integer of 0 to 3.</p>		

(57)要約

本発明は、特にアシル コエンザイム A コレステロール アシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害剤として有用な、次式 (I) で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物に関する。



(式中、



は、置換基を有してもよいベンゼン、ピリジン、シクロヘキサン、又はナフタレンの2価残基、又は、ビニレン基を示し；Arは、置換基を有してもよいアリール基を示し；Xは、-NH-、酸素原子又は硫黄原子を示し；Yは、-NR<sub>1</sub>-、酸素原子、硫黄原子、スルホキシド又はスルホンを示し；Zは、単結合又は-NR<sub>2</sub>-を示し；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は各々、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し；lは、0ないし15の整数を示し；mは、2又は3の整数を示し；nは、0ないし3の整数を示す。)

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

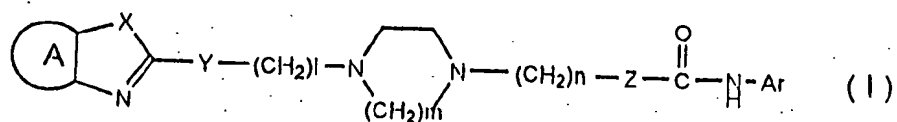
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AM	アルメニア	FR	フランス	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AT	オーストリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SN	セネガル
AU	オーストラリア	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	TC	ターゴ
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	US	米国
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	VN	ヴィエトナム
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CH	スイス	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CI	コートジボワール	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CM	カメルーン	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CN	中国	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KO	韓国	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KR	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KR	韓国	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LI	ジネンシュタイン	SG	シンガポール		
ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア		

## 明 細 書

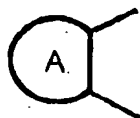
新規な環状ジアミン化合物及びこれを含有する医薬

## 技術分野

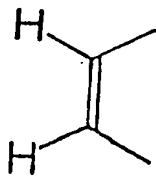
本発明は、新規な環状ジアミン構造を有するアゾール系化合物及びこれを含有する医薬組成物に関する。さらに詳細には、本発明は、下記の一般式 (I)



(式中、



は、置換基を有してもよいベンゼン、ビリジン、シクロヘキサン、又はナフタレンの2価残基、又は、基



を示し、

Ar は、置換基を有してもよいアリール基を示し、

X は、-NH-、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Y は、-NR<sub>1</sub>-、酸素原子、硫黄原子、スルホキシド又はスルホンを示し、

Z は、単結合又は-NR<sub>2</sub>-を示し、

R<sub>1</sub> は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有しても

よいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

R<sub>2</sub>は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

l は、0 ないし 15 の整数を示し、

m は、2 又は 3 の整数を示し、

n は、0 ないし 3 の整数を示す。）

で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物及びこれらの化合物からなる医薬組成物に関する。

#### 背景技術

近年、生活水準の向上に基づく高カロリー、高コレステロールを含む欧米型食生活への変化ならびに人口の高齢化に伴い、高脂血症およびこれに起因する動脈硬化性疾患が急増してきており、これが一つの社会問題を呈している。これまでの高脂血症および動脈硬化症の薬物療法は主として原因となる血中の脂質を低下させることに重点が置かれており、動脈硬化病巣そのものを標的として治療するものではなかった。

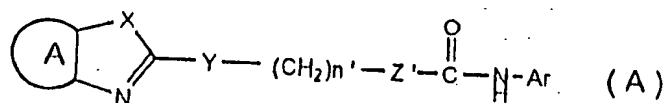
アシル コエンザイム A コレステロール アシルトランスフェラーゼ (ACAT) はコレステロールからコレステロールエステルへの合成を触媒する酵素であり、コレステロールの代謝と消化管での吸収に重要な役割を果たすものである。小腸上皮細胞において遊離コレステロールのエステル化を行う ACAT 酵素を阻害することは腸管からのコレステロールの吸収を阻害し、また、肝臓においては ACAT 阻害に基づくコレステロールエステルの生成阻害が肝臓から血中への超低比重リポ蛋白質 (VLDL) の分泌を抑制し、これらの結果により血中コレステロールの低下作用へとつながると考えられる。これまでの ACAT 阻害剤の多くはこれら小腸、肝臓の ACAT 酵素に作用させ、抗高脂血症剤として血中コレステロールの低下作用を期待するものであった。

例えば、米国特許第 4, 716, 175 号明細書には、2, 2-ジメチル-N-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)ドデカンアミドが、ヨーロッパ特許第 372, 445 号公報には、N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N-[5

－（４，５－ジフェニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イルチオ）ベンチル］－Ｎ－ヘプチルウレアなどがＡＣＡＴ阻害剤として記載されている。しかしながら、これまでの多くのＡＣＡＴ阻害剤は抗高脂血症剤として血中コレステロールの低下作用に重点を置き、その作用発現のための大量投与から臨床試験の段階で腸管出血、腸管障害、下痢や肝障害などの副作用が多発し、臨床開発を困難にしている。

そもそも動脈硬化症は血管の内膜肥厚と脂質蓄積という特徴的な病変であるが、最近の研究によると動脈硬化病巣の形成に中心的な役割を果たしているマクロファージの泡沫化を抑えることが動脈硬化病巣そのものの退縮が期待できるとされている。粥状動脈硬化症の病巣にマクロファージ由来の泡沫細胞（コレステロールエステルを脂肪滴として細胞内に貯蔵している）が観察され、このマクロファージの泡沫化が病変の進展に深く関わっているとされている。また、動脈硬化病変部位の血管壁のＡＣＡＴ活性が高くなっており、血管壁にコレステロールエステルが蓄積していることが報告されている（ギリス、P. J.等、Exp. Mole. Pathol., 44, 329-339 (1986))。

ＡＣＡＴ阻害剤によるコレステロールのエステル化の阻害は細胞内に遊離コレステロールを産みだし、これが高比重リポ蛋白質（ＨＤＬ）により取り去られ肝臓に運ばれて（ＨＤＬによる逆転送）代謝されるので病変部位でのコレステロールエステルの蓄積が抑制されることが期待される。この結果、直接的な抗動脈硬化作用が得られると考えられる。ＡＣＡＴには小腸に存在するタイプと血管壁に存在するタイプの二つのサブタイプが存在することが報告されている（キヌネ、P. M.等、Biochemistry 27, 7344-7350 (1988)) が、これまでのＡＣＡＴ阻害剤の研究の多くは小腸、肝臓に存在するタイプの酵素を用いて行われていた（トモグ、H. 等、J. Antibiotics 47, 148-153 (1994))。本発明者らは血管壁に存在するタイプのＡＣＡＴ酵素を選択的に阻害する薬剤がより副作用の少ない動脈硬化治療剤に成りうると考え、そのような阻害剤の合成、探索を行い、下記式（Ａ）で表される化合物が、ＡＣＡＴ酵素を選択的に阻害することを見出し特許出願した（特願平９－８８６６０号及び同９－９０１４６号出願明細書参照）。



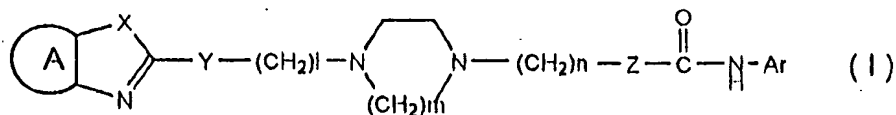
〔式中のA、Ar、X及びYは前記の本発明の式(I)中の定義と同じ意味を有し、Z'はZ又は式 $\text{---CR}_4'\text{R}_5'\text{---Z---}$ を示し(Zは前記の本発明の式(I)中の定義と同じ意味を有し、 $\text{R}_4'$ 及び $\text{R}_5'$ は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す)、 $n'$ は0ないし15の整数を示す。〕

しかしながら、これらの化合物は脂溶性が高いため、経口吸収が良好でないこと、及び血漿中の持続時間が短いという欠点を有していた。

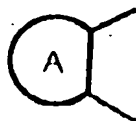
従って、経口吸収が改善され、血漿中に高い薬物濃度が長時間維持される化合物の開発が望まれていた。

#### 発明の開示

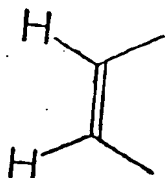
本発明者らは、この目的を達成するため研究を続けた結果、分子中に環状ジアミン構造を導入したアゾール系化合物が水に対する溶解性に富み、優れた生物学的活性を有することを見出した。したがって、本発明は、詳細には、次に示す一般式(I)、



(式中、



は、置換基を有してもよいベンゼン、ピリジン、シクロヘキサン、又はナフタレンの2価残基、又は、基



を示し、

A<sub>r</sub>は、置換基を有してもよいアリール基を示し、

Xは、-NH-、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Yは、-NR<sub>1</sub>-、酸素原子、硫黄原子、スルホキシド又はスルホンを示し、

Zは、単結合又は-NR<sub>2</sub>-を示し、

R<sub>1</sub>は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

R<sub>2</sub>は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、アリール基又は置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

lは、0ないし15の整数を示し、

mは、2又は3の整数を示し、

nは、0ないし3の整数を示す。)

で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物が優れたACAT阻害作用を有すると共に優れた溶解特性を有することを見出し、本発明を完成した。

本発明者等は、これらの分子中の環状ジアミン構造を有するアゾール系化合物が臓器選択的なACAT阻害作用及び細胞内コレステロール輸送阻害作用を有するとともに、経口吸収が改善され、血漿中に高い薬物濃度が長時間維持される化合物であることを見出した。これらの本発明の化合物は、優れた血中コレステロール低下作用を有する抗高脂血症剤として、さらにマクロファージ泡沫化抑制作用を有する動脈硬化症などの予防、治療剤として特に有用である。

したがって、本発明は、前記一般式(I)で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物を提供するものである。

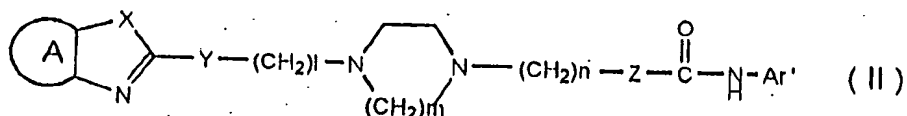
また、本発明は、治療上の有効な量の前記一般式(I)で表される化合物、こ



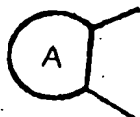
これらの塩又はこれらの溶媒和物の1種又は2種以上、及び、製薬上許容される担体からなる医薬組成物を提供するものである。

さらに、本発明は、前記一般式(I)で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物、及び、製薬上許容される担体を含むA C A T阻害剤、細胞内コレステロール輸送阻害剤、血中コレステロール低下剤、又は、マクロファージ泡沫化抑制剤を提供するものである。すなわち、本発明は、前記一般式(I)で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物、及び、製薬上許容される担体を含む、高脂血症、動脈硬化症、頸部及び脳動脈硬化症、脳血管障害、虚血性心疾患、冠状動脈硬化症、腎硬化症、動脈硬化性腎硬化症、細動脈硬化性腎硬化症、悪性腎硬化症、虚血性腸疾患、急性腸管膜血管閉塞症、慢性腸管アングリーナ、虚血性大腸炎、大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症(A S O)などの疾患の治療、予防用の医薬組成物、これらの疾患の治療、予防剤、及び、これらの疾患の治療、予防方法を提供するものである。

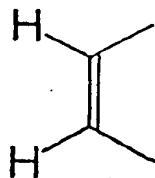
上記一般式(I)で表される本発明の化合物のうち、より好ましい化合物として下記的一般式(II)



(式中、



は、置換基を有してもよいベンゼン、ビリジン、シクロヘキサン、又はナフタレンの2価残基、又は、基



を示し、

Xは、 $-NH-$ 、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Yは、 $-NR_1-$ 、酸素原子、硫黄原子、スルホキシド又はスルホンを示し、

Zは、単結合又は $-NR_2-$ を示し、

Ar'は、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有してもよい低級アシル基、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有してもよい低級アシルオキシ基、ニトロ基、リン酸基、ジ低級アルコキシホスホリルオキシ基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、又は、アルキレンジオキシ基から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基又はピリミジル基を示し、

R<sub>1</sub>は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

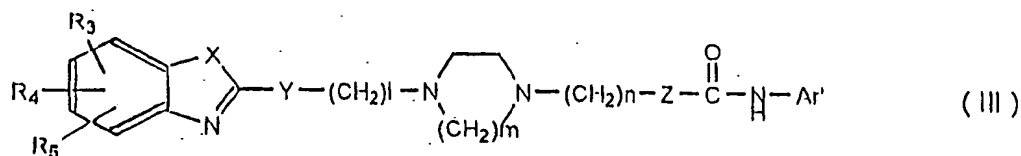
R<sub>2</sub>は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

lは、0ないし15の整数を示し、

mは、2又は3の整数を示し、

nは、0ないし3の整数を示す。)

で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物、また、上記一般式(I)で表される本発明の化合物のうち、さらに好ましい化合物として次の一般式(III)



(式中、Xは、 $-NH-$ 、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Yは、 $-NR_1-$ 、酸素原子、硫黄原子、スルホキシド又はスルホンを示し、

Zは、単結合又は $-NR_2-$ を示し、

Ar'は、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有してもよい低級アシル基、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有してもよい低級アシルオキシ基、ニトロ基、リン酸基、ジ低級アルコキシホスホリルオキシ基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、又は、アルキレンジオキシ基から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基又はピリミジル基を示し、

R<sub>1</sub>は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

R<sub>2</sub>は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

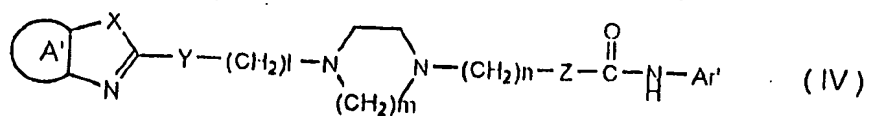
R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよい低級アシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基、リン酸基、シアノ基、ニトロ基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアミノアルキル基、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基、複素環残基、又は、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>のいずれか2個が一緒になってアルキレンジオキシ基を示し、

lは、0ないし15の整数を示し、

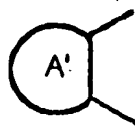
mは、2又は3の整数を示し、

nは、0ないし3の整数を示す。)

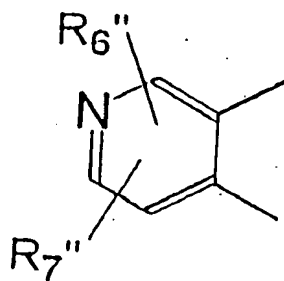
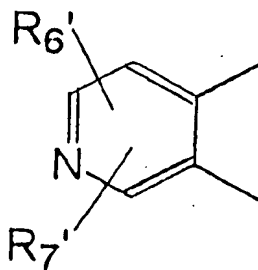
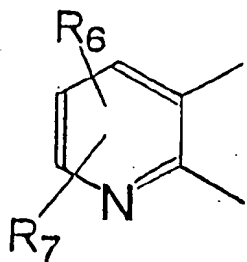
で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物、又は、次の一般式(IV)、



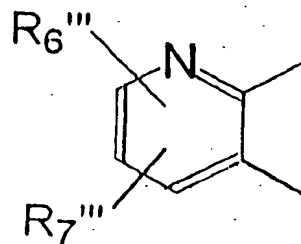
(式中、



は、



、又は、



を示し、

Xは、 $-\text{NH}-$ 、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Yは、 $-\text{NR}_1-$ 、酸素原子、硫黄原子、スルホキシド又はスルホンを示し、

Zは、単結合又は $-\text{NR}_2-$ を示し、

Ar' は、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキ

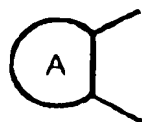
- 10 -

脈硬化症、腎硬化症、動脈硬化性腎硬化症、細動脈硬化性腎硬化症、悪性腎硬化症、虚血性腸疾患、急性腸管膜血管閉塞症、慢性腸管アンギーナ、虚血性大腸炎、大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症（A S O）などの疾患の治療、予防剤として使用できるものである。

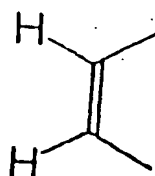
また、本発明は、A C A T阻害剤、細胞内コレステロール輸送阻害剤、血中コレステロール低下剤、又は、マクロファージ泡沫化抑制剤を製造するための、前記一般式（I）、（II）、（III）又は（IV）で表される化合物、その塩又は溶媒和物の使用に関する。より詳細には、本発明のA C A T阻害剤、細胞内コレステロール輸送阻害剤、血中コレステロール低下剤、又は、マクロファージ泡沫化抑制剤が、高脂血症、動脈硬化症、頸部及び脳動脈硬化症、脳血管障害、虚血性心疾患、虚血性腸疾患、冠状動脈硬化症、腎硬化症、動脈硬化性腎硬化症、細動脈硬化性腎硬化症、悪性腎硬化症、虚血性腸疾患、急性腸管膜血管閉塞症、慢性腸管アンギーナ、虚血性大腸炎、大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症（A S O）などの疾患の治療、予防剤である前記の使用に関する。

さらに、本発明は、前記一般式（I）、（II）、（III）又は（IV）で表される化合物、その塩又は溶媒和物の1種又は2種以上の有効量を、高脂血症、動脈硬化症、頸部及び脳動脈硬化症、脳血管障害、虚血性心疾患、虚血性腸疾患、冠状動脈硬化症、腎硬化症、動脈硬化性腎硬化症、細動脈硬化性腎硬化症、悪性腎硬化症、虚血性腸疾患、急性腸管膜血管閉塞症、慢性腸管アンギーナ、虚血性大腸炎、大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症（A S O）などの患者に投与することからなる、これらの疾患の治療・予防方法に関する。また、本発明は、前記一般式（I）、（II）、（III）又は（IV）で表される化合物、その塩又は溶媒和物の1種又は2種以上の有効量を、A C A T阻害剤、細胞内コレステロール輸送阻害剤、血中コレステロール低下剤、又は、マクロファージ泡沫化抑制剤として、前記の患者にその有効量を投与することからなる、前記疾患の治療・予防方法に関する。

本発明の前記一般式（I）中の



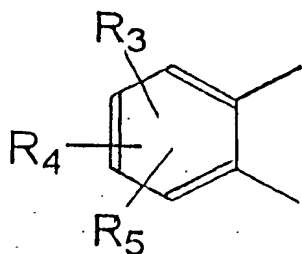
は、置換基を有してもよいベンゼン、ピリジン、シクロヘキサン、又はナフタレンの2価残基を示す場合は、隣接する窒素原子及び置換基Xで示される原子、並びに環上の炭素原子と共同して縮合環系を形成する。また、この基が、次式、



を示す場合には、単環のアゾール類を形成することになる。

これらのベンゼン、ピリジン、シクロヘキサシ、又はナフタレンの2価残基は、無置換であってもよいが、1～3個、好ましくは1～2個の置換基で置換されていてもよい。これらの中の、ベンゼン又はピリジンの2価の残基が好ましい。

ベンゼンの2価残基としては、次式、

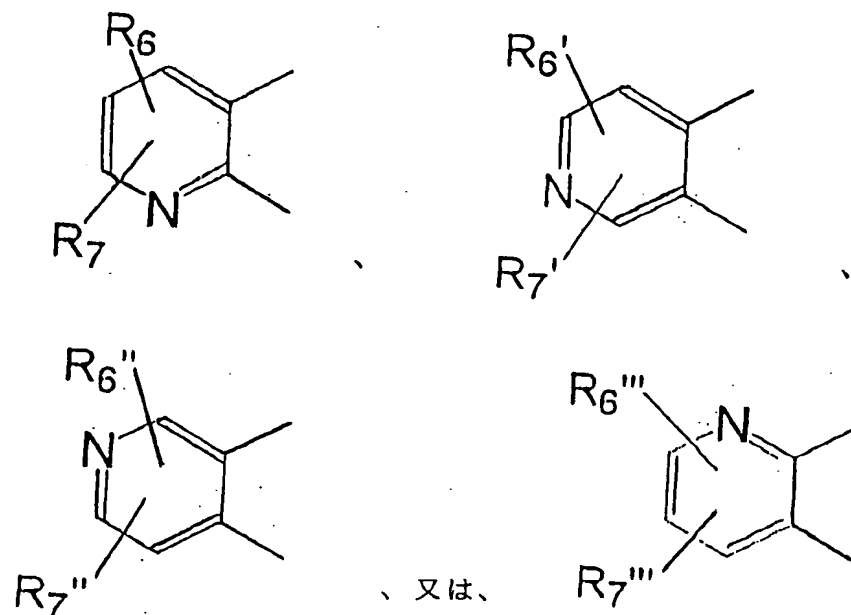


(式中、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよい低級アシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基、リン酸基、シアノ基、ニトロ基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアミノアル

キル基、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基、複素環残基、ハロゲン化低級アルキル基、又は、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ のいずれか2個が一緒になってアルキレンジオキシ基を示す。)

で表される基が好ましい。

また、ピリジンの2価残基としては、ピリジンの2価の残基の選び方と隣接するアゾール環との結合位置により次式



(式中、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_6'$ 、 $R_7'$ 、 $R_6''$ 、 $R_7''$ 、 $R_6'''$ 、 $R_7'''$ 及び $R_7''''$ は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基、リン酸基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアミノアルキル基、置換基を有してもよいシリル低級アルギル基、複素環残基、又は、2個が一緒になってアルキレンジオキシ基を示す。)

で表される基が好ましい。

本発明の各一般式中使用される基について説明する。

「アリール基」としては、六員の芳香族炭化水素基を有する基、又は、異項原子として酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を1～3個含有する置換基を有しても



よい5～7員の複素環式基を有する基であり、例えば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、ビリジル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ビリミジル基などが挙げられる。好ましいアリール基としては、フェニル基、ビリジル基、ビリミジル基が挙げられる。

これらのアリール基は、本発明の化合物の特性に影響を与えない官能基で置換されていてもよい。アリール基の置換基としては、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよい低級アルキルチオ基、置換基を有してもよい低級アルキルスルフィニル基、置換基を有してもよい低級アルキルスルホニル基、置換基を有してもよい低級アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有してもよい低級アシル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、リン酸基、ジ低級アルコキシホスホリルオキシ基、スルホンアミド基、アミノ基、置換基を有するアミノ基、又は、アルキレンジオキシ基などが挙げられ、特に好ましい基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、低級アシル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、リン酸基、スルホンアミド基、アミノ基、置換基を有するアミノ基、又は、アルキレンジオキシ基などが挙げられる。これらの置換基は、アリール基中に1～4個、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個有することができる。

「低級アルキル基」としては、炭素数1～8、好ましくは1～6の直鎖状又は分枝鎖状のものが好ましく、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*s*o*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*s*o*-ブチル基、*t*er*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等が特に好ましい。

「アルキル基」としては、炭素数1～15、好ましくは1～8、より好ましくは1～6の直鎖状又は分枝鎖状のものが好ましく、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*s*o*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*s*o*-ブチル基、*t*er*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-オクチル基、*n*-ノニル基、等が特に好ましい。

「低級アルコキシ基」としては、上記の低級アルキル基からなるアルコキシ基

が好ましく、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基などが挙げられる。

「アルキレンジオキシ基」としては、炭素数1～8、好ましくは1～6、より好ましくは1～3の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基を有するものであり、例えば、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、ジメチルメチレンジオキシ基などが挙げられる。

「低級アルキルチオ基」としては、上記の低級アルキル基からなるアルキルチオ基が好ましく、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基などが挙げられる。

「低級アルキルスルフィニル基」としては、上記の低級アルキル基からなるアルキルスルフィニル基が好ましく、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、*i*-プロピルスルフィニル基などが挙げられる。

「低級アルキルスルホニル基」としては、上記の低級アルキル基からなるアルキルスルホニル基が好ましく、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*i*-プロピルスルホニル基などが挙げられる。

「低級アルキルスルホニルオキシ基」としては、上記の低級アルキル基からなるアルキルスルホニルオキシ基が好ましく、例えば、メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、*n*-プロピルスルホニルオキシ基、*i*-プロピルスルホニルオキシ基などが挙げられる。

「低級アシル基」としては、上記の低級アルキル基からなるアルキルカルボニル基が好ましく、例えば、アセチル基、エチルカルボニル基、*n*-プロピルカルボニル基、*i*-プロピルカルボニル基などが挙げられる。

「低級アシルオキシ基」としては、上記の低級アルキル基からなるアルキルカルボニルオキシ基が好ましく、例えば、アセチルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、*n*-プロピルカルボニルオキシ基、*i*-プロピルカルボニルオキシ基などが挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、上記の低級アルキル基にオキシカルボニル基が結合したものが好ましく、例えば、メトキシカルボニル基、エトキ

シカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。

「ジ低級アルコキシホスホリルオキシ基」としては、上記の低級アルキル基からなるジ低級アルコキシホスホリルオキシ基が好ましく、例えば、ジメトキシホスホリルオキシ基、ジエトキシホスホリルオキシ基、ジ-n-プロピルホスホリルオキシ基、ジイ-プロピルホスホリルオキシ基などが挙げられる。

これらの基の中の低級アルキル基又はアルキル基の水素原子は必要に応じて他の置換基で置換されていていてもよく、これらの置換基としては、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルオキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基などが挙げられる。これらの置換基で置換される場合には、置換基は1個であってもよいが、2個以上の複数種の置換基で置換されていていてもよい。置換基を有する基としては、例えば、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、ハロゲン化低級アルキル基、アミノ低級アルキル基などがある。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が好ましい。

置換基を有してもよいシリル低級アルキル基の低級アルキル基としては、前記した低級アルキル基であり、シリル基の置換基としては前記した低級アルキル基やアリール基、又は、ベンジル基、フェネチル基のような炭素数7~20、好ましくは7~12のアラルキル基などが挙げられる。例えば、トリメチルシリルメチル基、ジメチルフェニルシリルメチル基などが挙げられる。

置換基を有してもよいアミノ基は、遊離のアミノ基であってもよいが、1個又は2個の置換基で置換されていていてもよい。アミノ基の置換基としては、上記のような低級アルキル基；フェニル基、ナフチル基のような前記したアリール基；ベンジル基、フェネチル基のような炭素数7~20、好ましくは7~12のアラルキル基などが好ましく、これらの芳香環はさらに上記のような低級アルキル基、低級アルコキシ基などで置換されていていてもよい。また、アミノ基の2個の置換基が一緒になってアミノ基の窒素原子と共に5~7員の環を形成してもよい。この

環の中の1個以上の炭素原子は、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子で置換されていてもよい。このような環を形成したアミノ基としては、例えば、モルホリノ基、ピペラジノ基、ピロリジノ基などが挙げられる。さらにこれらの環は他の置換基で置換されていてもよい。

置換基を有してもよいアミノアルキル基におけるアルキル基としては、前記したアルキル基が挙げられ、アミノ基としては前記した置換又は無置換のアミノ基が挙げられる。

複素環残基としては、異項原子として酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を1～4個含有する5～7員の飽和又は不飽和の複素環式基の残基であり、例えば、テトラゾリル基などを挙げることができる。これらの複素環残基は1個以上の置換基を有していてもよく、これらの置換基としては、前記したアルキル基の置換基と同様なものが挙げられる。

また、一般式(I)中の1は0～15、好ましくは1～15、より好ましくは1～10、さらに好ましくは2～5の整数であり、nは0～3、好ましくは1～3の整数を示す。

本発明の化合物(I)の酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、及び、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩などがあげられる。

また、溶媒和物としては、製造時、精製時などに用いた溶媒、例えば、水、アルコールなどが付加したものであり、ACAT阻害作用などに悪影響を及ぼさないものであれば特に制限されるものではない。溶媒和物としては水和物が好ましい。

#### 発明を実施するため最良の形態

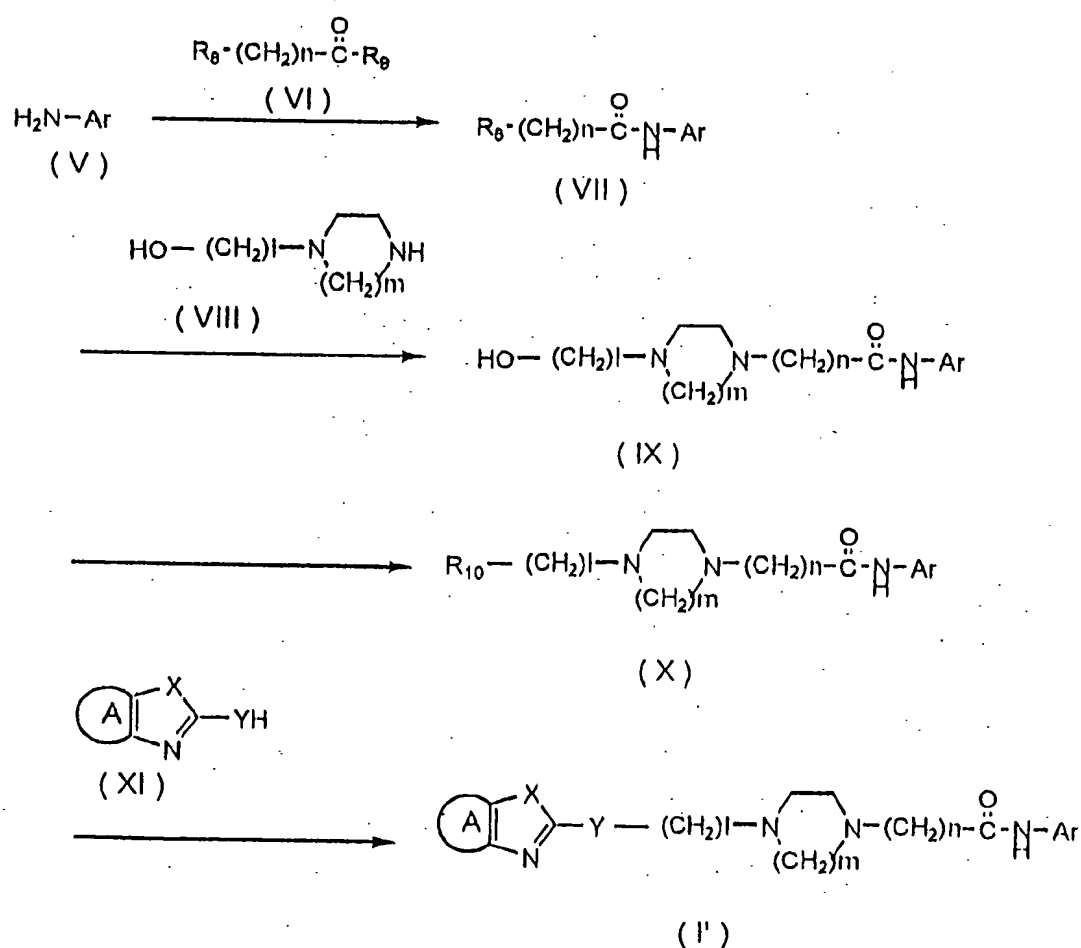
化合物(I)は種々の公知の方法で製造することができ、特に制限されるものではなく、例えば、次の反応工程に従い製造することができる。

##### 1. Zが単結合を示す化合物の製法

(1) 次に示す反応式に従って、一般式(V)で示されるアリアルアミン類と

一般式 (V I) で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体、例えば、酸ハロゲン化物と反応させると、一般式 (V I I) で示されるアミド誘導体を得られる。得られた一般式 (V I I) で示される化合物に、一般式 (V I I I) で示される環状ジアミン化合物を反応させると、一般式 (I X) で示される一級アルコール誘導体を得られる。得られたアルコールをメシル化、トシル化等を行なって、反応性誘導体 (X) を得、次いでこのものに一般式 (X I) で示される化合物を反応させると、目的の Z が単結合を示す化合物 (I') を製造することができる。

この反応経路を化学反応式で示すと次のとおりである。



(式中、 $\text{R}_8$ 及び $\text{R}_{10}$ は脱離基を、 $\text{R}_9$ は水酸基又はカルボキシル基の反応性誘導体残基を示す。)

化合物(V)と化合物(VI)の反応は、通常のペプチド合成に用いられている方法を適用することができる。一般式(VI)中の脱離基R<sub>9</sub>としては、塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子などが、R<sub>9</sub>が示すカルボキシル基の反応性誘導体の残基としてはメシル酸、トシル酸、酢酸、ヒバロイル酸などの酸無水物残基などが好ましい。この反応は、例えば、縮合剤の存在下に両化合物を溶媒中で反応させることによって目的化合物が得られる。縮合剤としては、例えば1-(3'-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(WSC)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などを単独で用いてもよいが、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)などを組み合わせて使用することもできる。溶媒としては、特に制限はないが、例えばジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン(THF)、トルエン等を単独又は組み合わせて使用することができる。

反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般には0~100℃、好ましくは室温付近で、1~30時間、好ましくは10~20時間反応させることによって終了する。また、化合物(VI)として反応性の高いカルボン酸ハロゲナイドを使用するときは、例えば、化合物(V)と化合物(VI)を塩基、例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、又は、N-メチルモルホリンの存在下に通常の方法で反応させることができる。

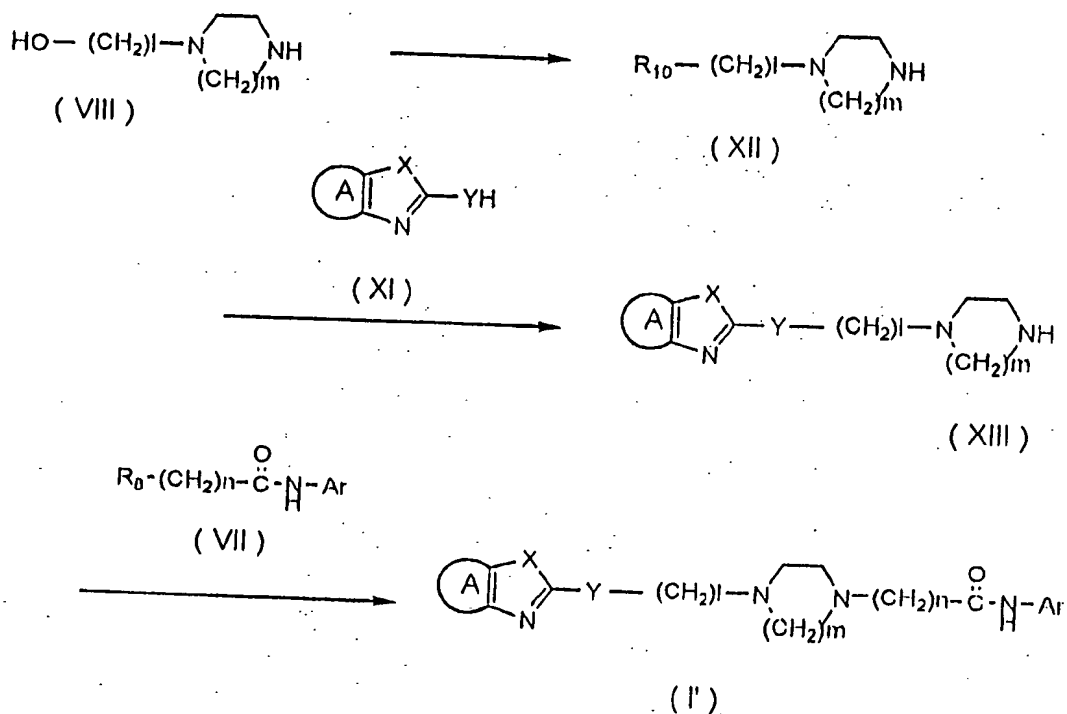
上記の方法で得られた化合物(VII)と化合物(VIII)との反応は溶媒中、塩基の存在下又は非存在下で行なうことができる。溶媒としては前記の様なものを使用でき、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属類などの無機塩基、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリンなどの有機塩基を使用することができる。

得られた化合物(IX)に、例えばメシル化、トシル化等のスルホン化反応を行なうことにより化合物(X)が得られる。スルホン化反応は通常の方法を

利用できるが、例えば塩化メタンスルホニル、メタンスルホン酸無水物、メタンスルホニルフルオリド、ベンゼンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリドなどのスルホン酸エステル化剤を用いる方法が好ましい。化合物 (IX) とスルホン酸エステル化剤を溶媒中で塩基の存在下、又は非存在下で反応させることによって、化合物 (X) が得られる。溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルムなどが挙げられ、塩基としては前記したものが挙げられる。

上記の方法で得られた化合物 (X) と化合物 (XI) の反応は上記第 2 工程の方法に準じて行なうことができる。

(2) また、次式に示す反応に従って、一般式 (VIII) で示される化合物の水酸基をスルホニル基などの脱離基で置換した化合物 (XII) と、一般式 (XI) で示される化合物を反応させて、一般式 (XIII) で示される化合物が得られる。得られた環状ジアミン誘導体 (XIII) に、一般式 (VII) で示される化合物を反応させると、目的の Z が単結合を示す化合物 (I') が得られる。



(式中、 $R_9$ 及び $R_{10}$ は、脱離基を示す)

化合物(VIII)から化合物(XII)を製造する工程は、前記(1)の第3工程を適用することができる。

得られた化合物(XII)と化合物(XI)との反応は、前記(1)の最終工程に準じて行なうことができる。

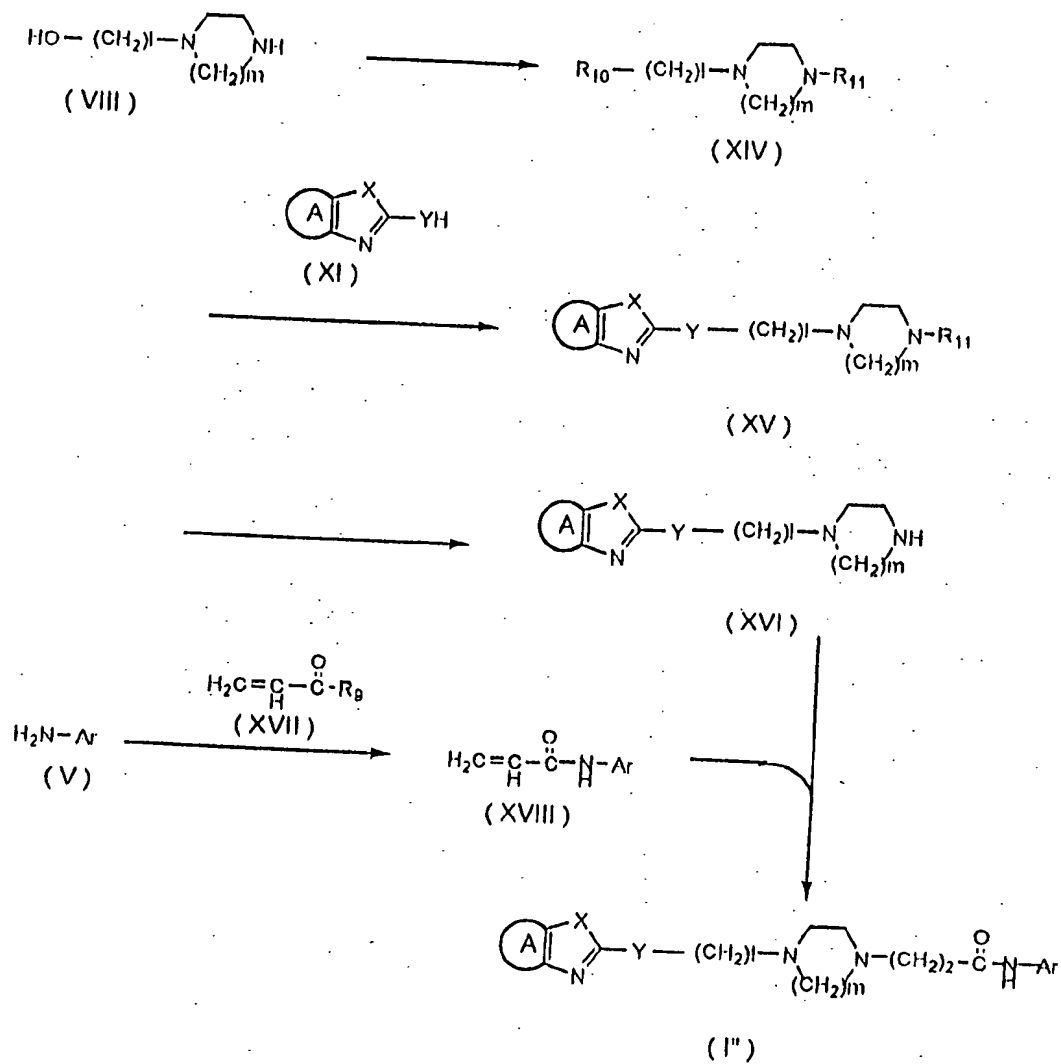
得られた化合物(XIII)と化合物(VII)との反応は、前記(1)の第2工程に準じて行なうことができるが、化合物(XIII)を酸付加塩としてから本反応を行なうことが好ましい。酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸を用いることが特に好ましい。

2. Zが単結合を示し、nが2を示す化合物の製法。

次式に示す反応に従って、Zが単結合を示し、nが2を示す化合物(I'')を製造することができる。

(この頁、以下余白)





(式中、 $\text{R}_9$ は水酸基又はカルボキシル基の反応性誘導体残基を、 $\text{R}_{10}$ は脱離基を、 $\text{R}_{11}$ はアミノ基の保護基を示す。)

化合物(VIII)の二級アミンを基R<sub>11</sub>で保護した後、水酸基をスルホニル基などの脱離基で置換すると化合物(XIV)を得る。アミンの保護基としてはtert-ブトキシカルボニル基が好ましい。得られたN-保護化合物に、前記1の(1)の第4工程の方法に準じた方法を適用すると、化合物(XV)が得られ、次いで酸等により、脱保護基すると化合物(XVI)が得られる。

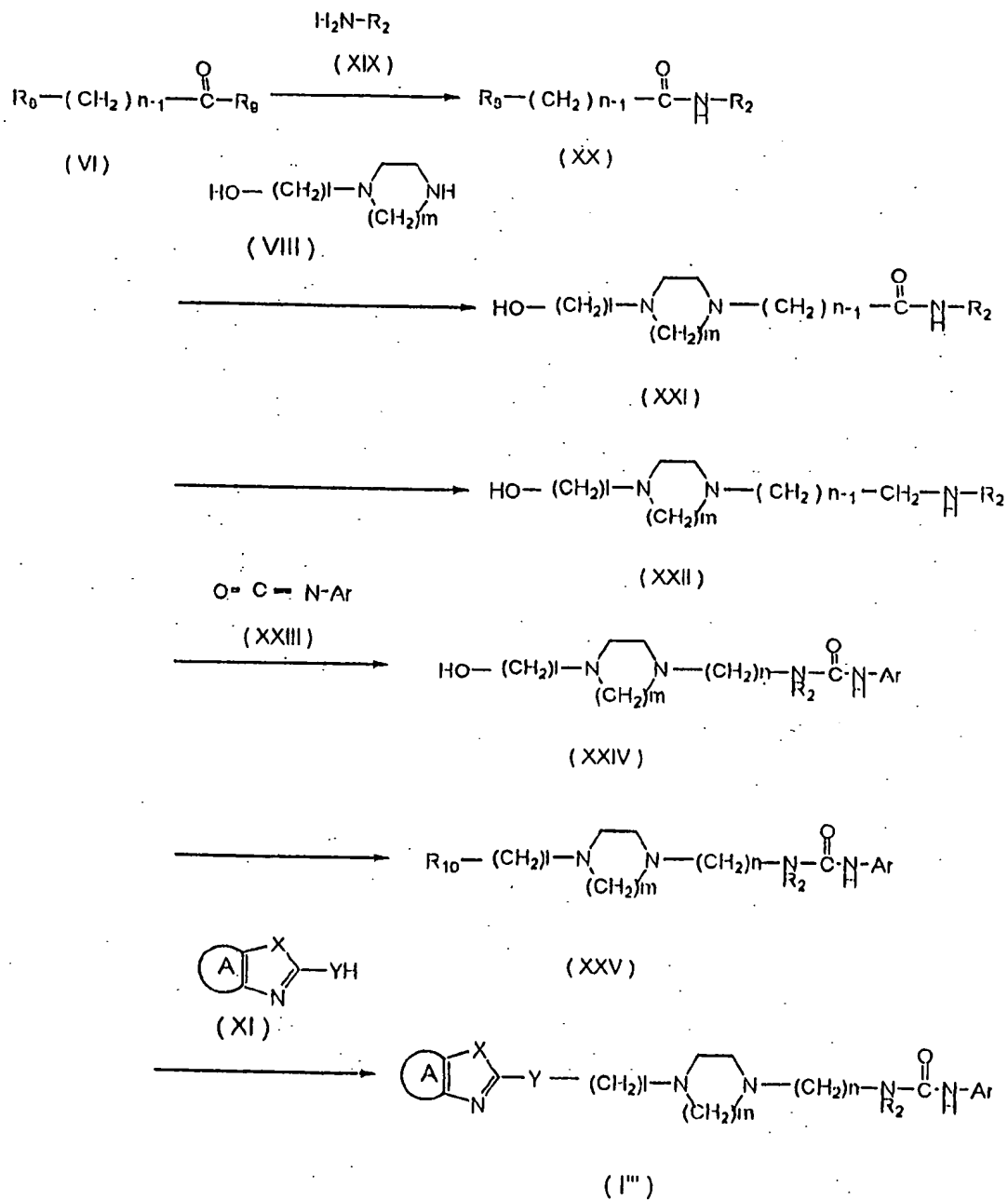
一方、化合物(V)に化合物(XVII)又はカルボン酸の反応性誘導体を反応させると、化合物(XVIII)が得られる。この反応は、前記1の(1)の第1工程の反応に準じて行なうことができる。

得られた化合物(XVI)と化合物(XVIII)を溶媒中でマイケル反応に付すことにより目的化合物(I')が得られる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類の他、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンなどを単独で又は組み合わせて用いることができる。反応条件は、用いる原料によって異なるが、一般には0~100℃、好ましくは溶媒の沸点付近で、1~100時間、好ましくは24~72時間反応させることによって、目的化合物を収率良く得ることができる。

### 3. Zが基-NR<sub>2</sub>-を示す化合物(I'')の製造法

Zが基-NR<sub>2</sub>-を示す場合の一般式(I)で示される化合物は種々の方法で製造しうるが、次の反応式で示される方法で製造することができる。

(この頁、以下余白)



(式中、 $R_9$ は水酸基又はカルボキシル基の反応性誘導体残基を、 $R_{10}$ は脱離基を、 $R_{11}$ は脱離基を示す。)

一般式(XIX)で示される化合物と、一般式(VI)で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体、例えば酸ハロゲン化物を反応させると、一般式(XX)で示されるアミド誘導体を得られる。反応は、前記1の(1)の第1工程に準じて行なうことができる。

一般式(XX)で示されるアミド化合物と、一般式(VIII)で示される環状ジアミン-アルコール化合物とを反応させると、一般式(XXI)で示されるアミド誘導体を得られる。反応は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下で行なうことができる。溶媒としては、例えばN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトニトリルなどが特に好ましい。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属類などの無機塩基の使用が好ましい。

得られる化合物(XXI)を還元すると、一般式(XXII)で示される化合物を得られる。

反応は、溶媒中、水素化還元剤を用いて行なうことができる。溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、エーテル、トルエンなどが使用でき、還元剤としては、例えばリチウム水素化アルミニウム、水素化アルミニウム、ナトリウム水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムなどが使用できる。

得られるアミド化合物(XXII)に、一般式(XXIII)で示されるイソシアン誘導体を反応させると、一般式(XXIV)で示されるウレア誘導体を得られる。両化合物を溶媒中で0～100℃、好ましくは室温付近で、数分～数時間反応させることにより目的化合物(XXIV)を得られる。溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、エーテル、ヘキサン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどが使用できる。

得られる一般式(XXIV)で示されるウレア誘導体の水酸基をスルホン酸エステル化して化合物(XXV)を得、次いでこの化合物に一般式(XI)で示さ

れる化合物を反応させると、目的の Z が  $-NR_2-$  を示す化合物 (I'') が得られる。反応は、前記 1 の (1) の第 3 工程及び第 4 工程に準じた方法を適用することができる。

#### 4. その他の方法による Ar 上に置換基を有する化合物 (I) の製造法

以上の方法の他に、本発明の化合物の主骨格を製造した後にアゾール側又はアリール基側の各置換基を製造する方法もある。これらの置換基を生成させる方法としては公知の方法が使用できるが、以下にそのいくつかを例示する。

##### (1) Ar 上に N-低級アルキルアミノ基を有する化合物の製造法

化合物 (I) の中で Ar 上に N-低級アルキルアミノ基を有する化合物は、化合物 (I) の中、Ar 上にニトロ基を有する化合物のニトロ基を還元することによってアミン化合物を得、これを N-低級アルキル化することにより製造することができる。

ニトロ基の還元は酢酸エチル、エタノールなどの不活性溶媒中、パラジウム-炭素又はラネーニッケルなどを触媒とし、水素添加することによって行うことができる。又、酢酸、塩酸などの酸性溶媒中で亜鉛、スズ、鉄などの金属による還元によってもニトロ基をアミノ基へ変換することができる。

さらに、アミン化合物の N-低級アルキル化は、アミン化合物に溶媒中塩基の存在下、低級アルキル硫酸、ハロゲン化低級アルキルなどを反応させることにより行うことができ、生成する N-モノ及びジアルキル化合物の混合物からそれぞれを単離することができる。特に、N, N-ジメチルアミノ基を有する化合物はアミン化合物を Clarke-Eschweiler 反応に処することにより得られる。即ち、アミノ化合物にホルムアルデヒドを反応してシッフ塩基とした後、これを還元することにより N-モノメチルアミノ化合物に変換し、これにさらにホルムアルデヒドを反応させた後、還元することにより N, N-ジメチルアミノ基を有する化合物を製造することができる。

N-低級アルキル化反応に用いられる塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化ア

ルカリ金属類、水素化ナトリウムなどの水素化金属類、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド類、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリンなどの有機塩基を使用することができる。

溶媒としては、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン及びこれらの混合溶媒などが好ましい。反応は20～150℃で、0.1～20時間、好ましくは、50～130℃で1～5時間で終了する。

Clarke-Eschweiler反応で使用する溶媒としては、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ギ酸、酢酸及びこれらの混合溶媒などが好ましい。また、還元剤としては、ギ酸を溶媒と兼ねて用いるか、もしくは、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを酸性溶媒中で用いることができる。

## (2) Ar上に低級アルキルチオ基を有する化合物の製造法

化合物(I)の中でAr上に低級アルキルチオ基を有する化合物は、化合物

(I)の中、Ar上にアミノ基を有する化合物をジアゾ化し、これにジ低級アルキルジスルフィド又は低級チオアルコキシドを反応させることにより製造することができる。具体的には、対応するアミン化合物をジ低級アルキルジスルフィドの溶液中で亜硝酸アミルなどでジアゾ化し、加熱分解する(特開平10-025281号)か又はアミン化合物を酸性溶液中、亜硝酸ナトリウムでジアゾ化し、ナトリウム低級チオアルコキシドの水溶液中で加熱反応することによって製造することができる。

## (3) Ar上に低級アシルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基及びジ低級アルコキシホスホリルオキシ基を有する化合物の製造法

化合物(I)中でAr上に低級アシルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基及びジ低級アルコキシホスホリルオキシ基を有する化合物は、化合物(I)の中、対応するアミン化合物をジアゾ化し、水溶液中で加熱分解することによってヒドロキシ化合物に変換した後、これをそれぞれ低級アシル化、低級アルキル化、低級アルキルスルホニル化、ジ低級アルコキシホスホリル化することにより製造することができる。

ヒドロキシ化合物は対応するアミン化合物を希硫酸溶液中で亜硝酸ナトリウムでジアゾ化し、生成されたジアゾニウム塩の水溶液を沸騰水に注ぎ、加熱分解することによって製造することができる。

低級アシルオキシ化合物は、対応するヒドロキシ化合物に溶媒中塩基の存在下、酸ハロゲナイド、酸無水物などを反応させることにより製造することができる。具体的には、ヒドロキシ化合物にピリジン溶媒中、塩化アセチルを反応させることにより製造することができる。

低級アルコキシ化合物は、対応するヒドロキシ化合物に溶媒中塩基の存在下、低級アルキル硫酸、ハロゲン化低級アルキルなどを反応させることにより製造することができる。具体的には、ヒドロキシ化合物にジメチルホルムアミド溶媒中、水素化ナトリウムを反応させ、次いでハロゲン化低級アルキルを反応させることにより製造することができる。又、ヒドロキシ化合物に溶媒中塩基の存在下、ジアゾメタン、トリメチルシリルジアゾメタンなどを反応させることによっても製造することができる。

低級アルキルスルホニルオキシ化合物は、対応するヒドロキシ化合物に溶媒中塩基の存在下、低級アルキルスルホン酸ハロゲナイド、低級アルキルスルホン酸無水物などを反応させることにより製造することができる。具体的には、ヒドロキシ化合物にテトラヒドロフラン溶媒中、トリエチルアミンの存在下、塩化メタンスルホニルを反応させることにより製造することができる。

ジ低級アルコキシホスホリルオキシ化合物は、対応するヒドロキシ化合物に溶媒中塩基の存在下、ジ低級アルキルリン酸ハロゲナイドを反応させることにより製造することができる。具体的には、ヒドロキシ化合物にジメチルホルムアミド溶媒中、水素化ナトリウムを反応させ、次いで塩化ジアルキルリン酸を反応させることにより製造することができる。

#### (4) Ar上にヒドロキシ基とニトロ基を有する化合物の製造法

化合物(I)の中でAr上にヒドロキシ基とニトロ基を有する化合物は、ヒドロキシ化合物に不活性溶媒中、硝酸もしくは、硝酸アセチルを反応させることにより製造することができる。具体的には、ヒドロキシ化合物にアセトニトリル溶媒中、硝酸アセチルを反応させることにより製造することができる。

前記の各反応で得られた中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用されている精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して必要に応じて単離、精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することもできる。

得られた化合物（I）は通常の方法で酸付加塩とすることができる。また、反応溶媒、再結晶溶媒などの溶媒の溶媒和物、特に水和物として得ることもある。

上記方法によって得られる化合物の具体例を表1～19に例示する。

（この頁、以下余白）



表 1



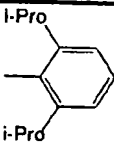
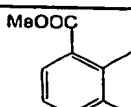
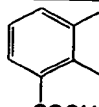


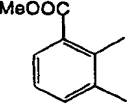
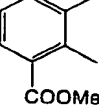


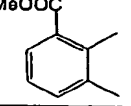
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
1		O	S	単結合	2	2	1	
2	"	S	S	単結合	2	2	1	"
3	"	NH	S	単結合	2	2	1	"
4		O	S	単結合	2	2	1	"
5		O	S	単結合	2	2	1	"
6		O	S	単結合	2	2	1	"
7		O	S	単結合	3	2	1	"
8	"	S	S	単結合	3	2	1	"
9	"	NH	S	単結合	3	2	1	"
10		O	S	単結合	3	2	1	"
11		O	S	単結合	3	2	1	"
12		O	S	単結合	3	2	1	"
13		O	S	単結合	3	3	1	"
14		O	S	単結合	3	3	1	"

表 2


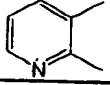
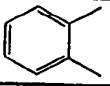
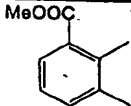
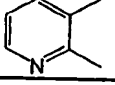
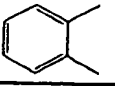
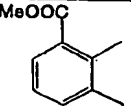
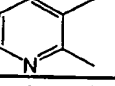
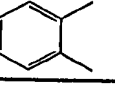
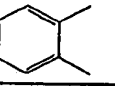
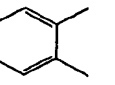
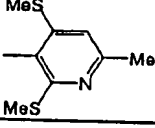
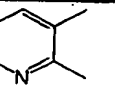
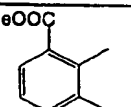
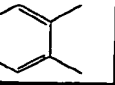
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
15		0	S	単結合	3	3	1	"
16		0	S	$N(CH_2)_6CH_3$	2	2	2	"
17		0	S	$N(CH_2)_6CH_3$	2	2	2	"
18		0	S	$N(CH_2)_6CH_3$	2	2	2	"
19		0	S	$N(CH_2)_6CH_3$	3	2	2	"
20		0	S	$N(CH_2)_6CH_3$	3	2	2	"
21		0	S	$N(CH_2)_6CH_3$	3	2	2	"
22		0	S	単結合	2	2	2	"
23		0	S	単結合	3	2	2	"
24		0	S	単結合	2	2	1	
25		0	S	単結合	2	2	1	"
26		0	S	単結合	2	2	1	"
27		0	S	単結合	2	2	2	"

表 3


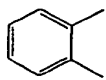
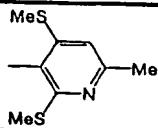
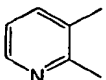
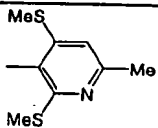
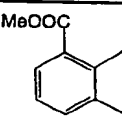
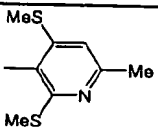
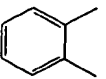
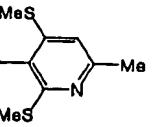
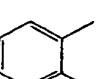
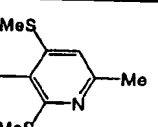
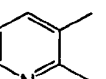
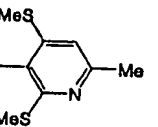
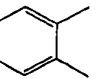
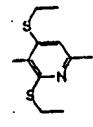
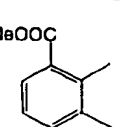
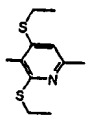
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	A r
2 8		O	S	単結合	3	2	1	
2 9		O	S	単結合	3	2	1	
3 0		O	S	単結合	3	2	1	
3 1		S	S	単結合	2	2	1	
3 2		NH	S	単結合	2	2	1	
3 3		O	S	単結合	3	2	2	
3 4		O	S	単結合	2	2	1	
3 5		O	S	単結合	2	2	1	

表 4


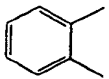
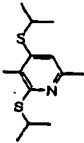
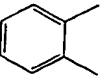
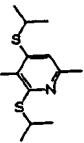
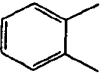
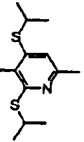
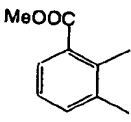
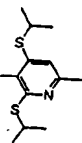
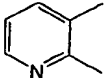
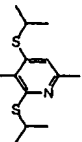
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
36		O	S	単結合	2	2	1	
37		NH	S	単結合	2	2	1	
38		S	S	単結合	2	2	1	
39		O	S	単結合	2	2	1	
40		O	S	単結合	2	2	1	

表 5


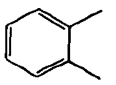
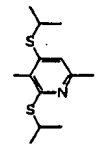
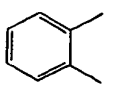
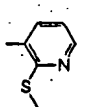
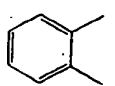
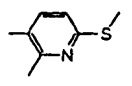
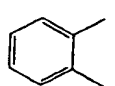
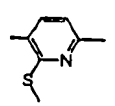
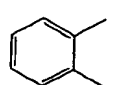
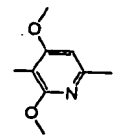
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
4 1		O	S	単結合	3	2	1	
4 2		O	S	単結合	2	2	1	
4 3		O	S	単結合	2	2	1	
4 4		O	S	単結合	2	2	1	
4 5		O	S	単結合	2	2	1	

表 6


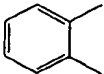
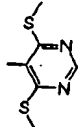
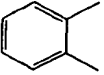
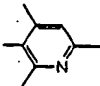
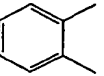
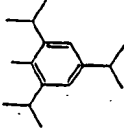
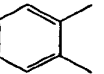
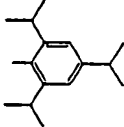
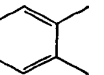
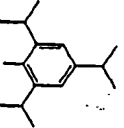
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
46		O	S	単結合	2	2	1	
47		O	S	単結合	2	2	1	
48		O	S	単結合	2	2	1	
49		NH	S	単結合	2	2	1	
50		S	S	単結合	2	2	1	

表 7


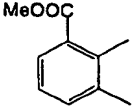
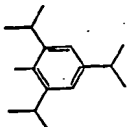
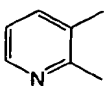
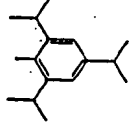
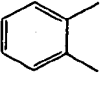
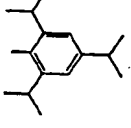
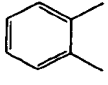
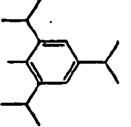
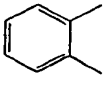
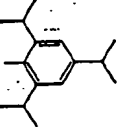
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
5 1		O	S	単結合	2	2	1	
5 2		O	S	単結合	2	2	1	
5 3		O	S	単結合	3	2	1	
5 4		NH	S	単結合	3	2	1	
5 5		S	S	単結合	3	2	1	

表 8


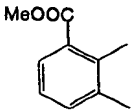
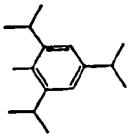
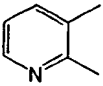
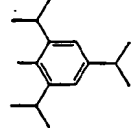
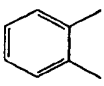
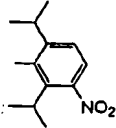
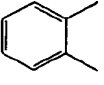
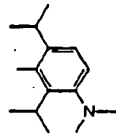
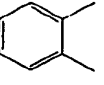
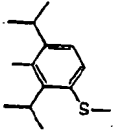
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
5 6		O	S	単結合	3	2	1	
5 7		O	S	単結合	3	2	1	
5 8		O	S	単結合	2	2	1	
5 9		O	S	単結合	2	2	1	
6 0		O	S	単結合	2	2	1	



表 9


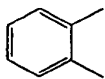
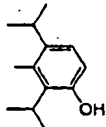
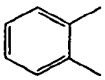
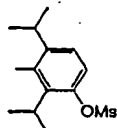
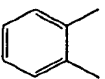
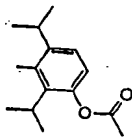
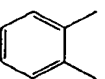
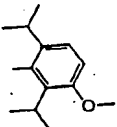
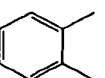
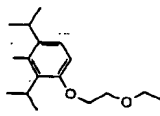
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
6 1		O	S	単結合	2	2	1	
6 2		O	S	単結合	2	2	1	
6 3		O	S	単結合	2	2	1	
6 4		O	S	単結合	2	2	1	
6 5		O	S	単結合	2	2	1	

表 10


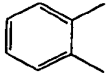
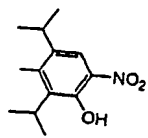
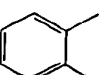
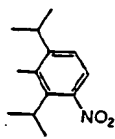
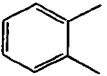
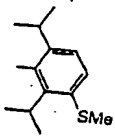
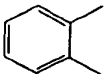
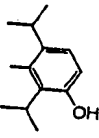
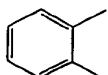
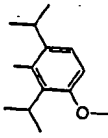
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
66		O	S	単結合	2	2	1	
67		O	S	単結合	3	2	1	
68		O	S	単結合	3	2	1	
69		O	S	単結合	3	2	1	
70		O	S	単結合	3	2	1	

表 11



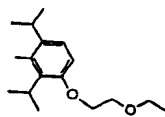
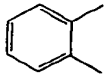
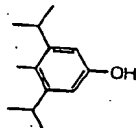
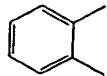
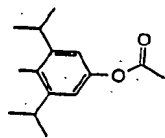

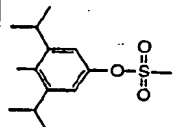

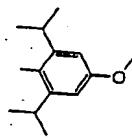
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
7 1		O	S	単結合	3	2	1	
7 2		O	S	単結合	2	2	1	
7 3		O	S	単結合	2	2	1	
7 4		O	S	単結合	2	2	1	
7 5		O	S	単結合	2	2	1	

表 12


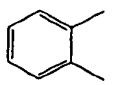
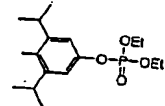
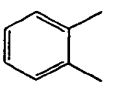
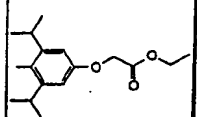
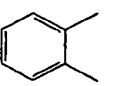
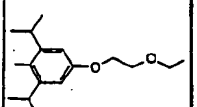
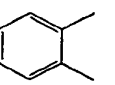
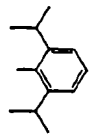
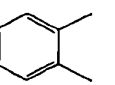
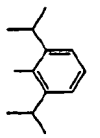
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
76		O	S	単結合	2	2	1	
77		O	S	単結合	2	2	1	
78		O	S	単結合	2	2	1	
79		O	S	-NH-	2	2	2	
80		NH	S	-NH-	2	2	2	

表 13


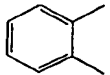
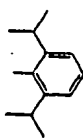
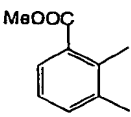
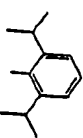
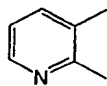
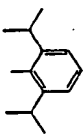
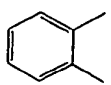
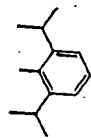

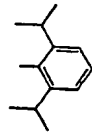
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
8 1		S	S	—NH—	2	2	2	
8 2		O	S	—NH—	2	2	2	
8 3		O	S	—NH—	2	2	2	
8 4		O	S	単結合	2	2	3	
8 5		O	S	単結合	2	2	1	

表 14



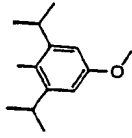

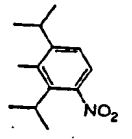

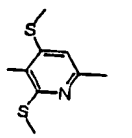

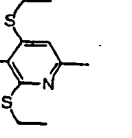

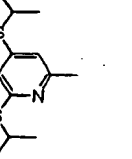
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
86		O	S	単結合	2	2	1	
87		O	S	単結合	2	2	1	
88		O	S	単結合	2	2	1	
89		O	S	単結合	2	2	1	
90		O	S	単結合	2	2	1	

表 15



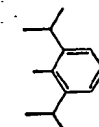

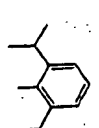

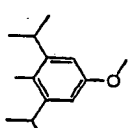

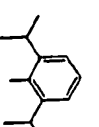
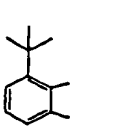
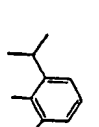
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
9 1		O	S	単結合	3	3	1	
9 2		O	S	単結合	2	2	1	
9 3		O	S	単結合	2	2	1	
9 4		O	S	単結合	3	3	1	
9 5		O	S	単結合	2	2	1	

表 16


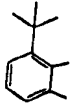
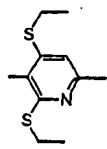
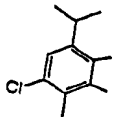
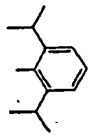
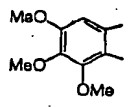
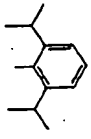
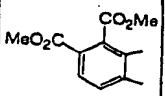
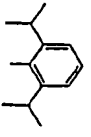
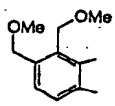
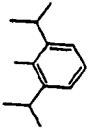
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
96		O	S	単結合	2	2	1	
97		O	S	単結合	2	2	1	
98		O	S	単結合	2	2	1	
99		O	S	単結合	2	2	1	
100		O	S	単結合	2	2	1	



表 18



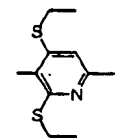

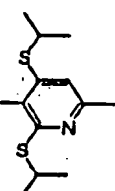

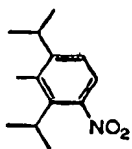
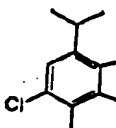
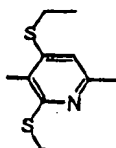
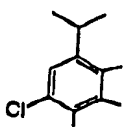
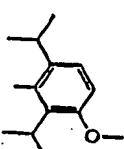

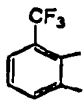
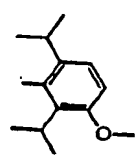
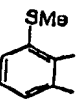
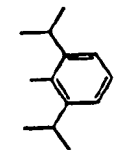
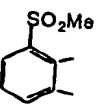
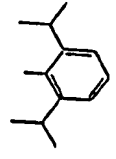
実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
106		O	S	単結合	2	2	1	
107		O	S	単結合	2	2	1	
108		O	S	単結合	2	2	1	
109		O	S	単結合	2	2	1	
110		O	S	単結合	3	2	1	

表 19

実施例番号		X	Y	Z	l	m	n	Ar
111		O	S	単結合	3	2	1	
112		O	S	単結合	2	2	1	
113		O	S	単結合	2	2	1	

本発明の一般式（I）で示される化合物は、ACAT阻害作用及び／又は細胞内コレステロール輸送阻害作用を有し、高脂血症治療剤又は動脈硬化治療剤などとして医療分野で有用である。特に、本発明の化合物は、血管壁に存在するタイプのACAT酵素を選択的に阻害する作用を示すことから、非選択的なACAT阻害剤に比べて副作用が少ないこと、更に水溶性を示すことから経口吸収の改善が期待され、医薬の有効成分として好ましい。

本発明の医薬組成物は、一般式（I）で示される化合物、その酸付加塩又は溶媒和物を有効成分とするものであり、この有効成分を単独で又は他の薬学的に許容される賦形剤、結合剤、希釈剤などの担体を用いて、錠剤、カプセル剤、顆粒

剤、粉末剤、注射剤、坐剤等の剤型とすることができる。

これらの製剤は公知の方法で製造することができる。例えば経口投与用製剤とする場合には、一般式 (I) で表される化合物を澱粉、マンニトール、乳糖等の賦形剤：カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤：結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤：タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤：軽質無水ケイ酸等の流動性向上剤などを適宜組み合わせて処方することにより製造することができる。

本発明の医薬組成物は、経口投与又は非経口投与により投与される。

本発明の医薬組成物の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、一般式 (I) で示される化合物として、通常成人の場合、1日1～1000mg、好ましくは5～200mgを1～3回に分けて投与するのが好ましい。

本発明の一般式 (I) で示される化合物のACAT阻害作用等を次に示す実験例で試験した。

#### 実験例 1

##### ACAT阻害作用

1%コレステロール食で8週間飼育したウサギの胸部大動脈から常法によってミクロソームを調製し、0.15Mリン酸緩衝液 (pH 7.4) に懸濁して酵素溶液とした。小腸由来の酵素溶液は正常食のウサギ小腸から調製した。ACAT阻害活性の測定はJ. G. ハイダー (J. Lipid Res., 24, 1127-1134, 1983) の方法を改変して行った。すなわち、14C-oleoyl-CoA (40  $\mu$ M、60000 dpm) 及びウシ血清アルブミン (2.4 mg/ml) を含む0.15Mリン酸緩衝液 (pH 7.4) 88  $\mu$ l にジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した試験化合物2  $\mu$ l を添加し、37°C で5分間インキュベートした。この液に酵素溶液10  $\mu$ l を加えて37°C で5分間 (小腸は3分間) 反応した後、クロロホルム/メタノール (2/1) 3 ml 及び0.04N塩酸0.5 ml を加えて反応を停止し、脂質を抽出した。溶媒層を濃縮乾固したのち、ヘキサンに溶解してTLCプレート (メルク社製) にスポットした。ヘキサン：エーテル：酢酸 (75：25：1) で展開した。生成した

コレステロールエステル画分の放射活性をBAS2000（富士フィルム社製）で測定し、DMSOのみを添加したコントロールとの対比計算より $IC_{50}$ 値を求めた。結果を表20に示した。

表 20

試験化合物 (実施例番号)	血管壁由来酵素 $IC_{50}(\mu M)$	小腸由来酵素 $IC_{50}(\mu M)$	$IC_{50}$ (小腸) / $IC_{50}$ (血管壁)
1	0.024	0.045	1.9
2	0.021	0.045	2.1
3	0.011	0.051	4.6
5	0.056	0.13	2.3
6	0.11	0.32	2.9
7	0.019	0.039	2.1
10	0.035	0.039	1.1
25	0.12	0.21	1.8
75	0.038	0.21	5.5
78	0.040	0.21	5.3
85	0.012	0.059	4.9
対照(1)	0.45	0.87	1.9
対照(2)	0.047	0.13	2.8
対照(3)	0.034	0.056	1.7
対照(4)	0.026	0.037	1.4
対照(5)	0.004	0.021	4.8

## 実験例 2

J 7 7 4 細胞及び H e p G 2 細胞における A C A T 阻害作用 (抗泡沫化作用)

J 7 7 4 細胞又は H e p G 2 細胞を 2 4 穴プレートに播種し、J 7 7 4 細胞は D M E M, H e p G 細胞は M E M 培養液 (それぞれ 1 0 % 牛胎児血清を含む) を用い、3 7 °C、5 % C O<sub>2</sub> インキュベーターにて 2 4 時間培養した。1 0 μg / m l の 2 5 - O H コレステロール及び検体を含む各培養液 0 . 5 m l に交換後さらに 1 8 時間培養した。培地を除き P B S で 2 回洗浄後 1 . 5 m l のヘキサン : イソプロパノール (3 : 2) で抽出し濃縮乾固した。抽出物を 0 . 2 m l の 1 0 % T r i t o n X - 1 0 0 を含むイソプロパノールに溶解し、総コレステロール (T C) 及び遊離コレステロール (F C) をそれぞれコレステロール E テストワコー (和光純薬工業)、遊離コレステロール E テストワコー (和光純薬工業) で測定した。細胞の抽出残渣を、0 . 2 5 m l の 2 N N a O H に 3 7 °C、3 0 分で可溶化し、B C A P r o t e i n A s s a y R e a g e n t (P i e r c e) で蛋白量を測定した。T C と F C の差から蛋白あたりのコレステロールエステル量を算出し、コントロールとの対比計算から I C<sub>50</sub> 値を求めた。結果を表 2 1 に示した。

表 2 1

試験化合物 (実施例番号)	J 7 7 4 細胞酵素 I C <sub>50</sub> (μM)	HepG 2 由来酵素 I C <sub>50</sub> (μM)	I C <sub>50</sub> (HepG2) / I C <sub>50</sub> (J774)
1	0 . 0 5 1	0 . 0 6 7	5 . 1
2	0 . 2 0	2 . 2 5	1 1 . 3
3	0 . 2 8	9 . 1 9	3 2 . 8
5	0 . 1 0	1 . 4 5	1 4 . 5
1 0	0 . 2 7	4 . 9	1 8 . 2
2 5	0 . 1	> 9 . 6	9 6
7 5	0 . 1 0	> 1 0	> 1 0 0
7 8	0 . 0 1 4	0 . 8 2	5 8 . 6
8 5	0 . 0 1 9	> 1	> 5 3
対照 (1)	0 . 5 6	5 . 3	9 . 5
対照 (2)	0 . 5 8	1 . 1	1 . 9
対照 (3)	0 . 3 2	1 . 3	4 . 1
対照 (4)	0 . 1 2	0 . 7 5	6 . 3
対照 (5)	0 . 0 0 7	0 . 6 1	8 7 . 1

これらの試験の対照化合物として下記化合物を同様な方法で試験した結果も表 20 及び表 21 に示されている。

対照化合物 (1) : 5 - [ 2 - ( 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 6 - イル ] オキシ - 2 , 2 - ジメチル - N - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) ペンタンアミド

( WO 92 / 09582 に記載の化合物 )

対照化合物 (2) : ( + ) - ( S ) - 2 - [ 5 - ( 3 , 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イル ) ペンタスルフィニル ] - 4 , 5 - ジフェニルイミダゾール

( ヨーロッパ特許第 523941 号に記載の化合物 )

対照化合物 (3) : N - ( 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 - ジオキサ - 4 - イルカルボニル ) -  $\beta$  - アラニン 2 ( S ) - [ N ' - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - N ' - ノニルウレイド ] - 1 ( S ) - シクロヘキシルエステル

( ヨーロッパ特許第 421441 号に記載の化合物 )

対照化合物 (4) : [ 5 - ( 4 , 5 - ジフェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルチオ ) ペンチル ] - N - ヘプチル - 2 - ベンゾオキサゾールアミン

( WO 93 / 23392 に記載の化合物 )

対照化合物 (5) : 6 - ( ベンゾキサゾール - 2 - イルチオ ) - N - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) ノナンアミド

( 特願平 9 - 88660 号の実施例 8 に記載の化合物 )

## 実験例 3

## 崩壊試験

本発明化合物及び対照化合物として先に出願した特願平 9-88660 号（以下、A という。）及び特願平 9-90146 号（以下、B という。）に記載の化合物を、日本薬局方の崩壊試験第一液に懸濁し、2 時間振り混ぜた後、1 時間室温に放置し、0.45  $\mu$ m のメンブランスフィルターで濾過した。この濾液とメタノールとの等量混液の吸光度を測定し、前もって求めた  $\epsilon_{1\%1\text{cm}}$  値より溶解度を算出した。結果を表 Z Z に示した。

対照化合物（5）～（8）として、前記 A 及び B に記載の次の化合物を使用した。

対照化合物（5）：6-（ベンゾキサゾール-2-イルチオ）-N-（2, 6-ジイソプロピルフェニル）ノナンアミド  
（A の実施例 8 に記載の化合物）

対照化合物（6）：6-（ベンゾキサゾール-2-イルチオ）-N-（2, 6-ジイソプロピルフェニル）ヘキサンアミド  
（A の実施例 5 に記載の化合物）

対照化合物（7）：6-[5-（N, N-ジメチルアミノメチル）ベンゾキサゾール-2-イルチオ]-N-（2, 6-ジイソプロピルフェニル）ヘキサンアミド  
（B の実施例 37 に記載の化合物）

対照化合物（8）：6-[5-（N, N-ジメチルアミノ）ベンゾキサゾール-2-イルチオ]-N-（2, 6-ジイソプロピルフェニル）ヘキサンアミド  
（B の実施例 38 に記載の化合物）

表 22

試験化合物	溶 解 度	pH
実施例 1	14 単結合 mg/ml	1.2
実施例 6	35 mg/ml	1.2
実施例 13	7.4 mg/ml	1.2
実施例 24	17 mg/ml	1.2
対照 (5)	0.05 $\mu$ g/ml	1.2
対照 (6)	0.05 $\mu$ g/ml	1.2
対照 (7)	360~400 $\mu$ g/ml	1.2
対照 (8)	170~180 $\mu$ g/ml	1.2

## 実施例

以下に、本発明の化合物類を具体的に記述するが、本発明はこれらの具体例に限定されるものではない。

## 実施例 1

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジーン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (2.21 g, 17 mmol) と 2-ブromo-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド (特願平8-158743号の実施例1に記載の方法により合成) (5.07 g, 17 mmol) の DMF (30 ml) 溶液に炭酸カリウム (2.35 g, 17 mmol) を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 g, 展開溶媒; アンモニア飽和メタノール: クロロホルム = 1:20) で精製し得られた結晶をアセトン-ヘキサンより再結晶し、N-(2,6-ジイソプロピルフェ



ニル) - 2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] アセトアミド 4.72 g (収率 80 %) を無色結晶として得た。

このアルコール (300 mg, 0.86 mmol) の T H F (5 ml) 溶液にトリエチルアミン (172 mg, 1.7 mmol) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (10 mg, 0.09 mmol) を加え、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル (115 mg, 1.0 mmol) を滴下し、40 分間攪拌した。続いてさらにトリエチルアミン (172 mg, 1.7 mmol) を加え、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル (115 mg, 1.0 mmol) を滴下し、20 分間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を D M F (7 ml) に溶解し 2 - メルカプトベンゾオキサゾール (130 mg, 0.86 mmol)、炭酸カリウム (180 mg, 1.3 mmol) と 18 - クラウン - 6 (21 mg, 0.08 mmol) を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 40 g, 展開溶媒; ヘキサン: アセトン = 5 : 1 ~ 10 : 3) で精製し、得られた結晶をアセトン - ヘキサンより再結晶し、目的化合物 326 mg (収率 79 %) を無色針状晶として得た。

融点 : 161 - 163 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3318, 3290, 2961, 1664, 1495.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.21 (12H, d,  $J=7.1$  Hz), 2.57-2.80 (8H, m), 2.84 (2H, t,  $J=7.1$  Hz),  
3.02 (2H, sept,  $J=7.1$  Hz), 3.22 (2H, s), 3.49 (2H, t,  $J=7.1$  Hz),  
7.18 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=6.8$  Hz),  
7.21-7.33 (3H, m), 7.43 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.61 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity) : 480 ( $\text{M}^+$ ), 97 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  として

計算値 : C, 67.47; H, 7.55; N, 11.66; S, 6.67.

実測値 : C, 67.47; H, 7.52; N, 11.58; S, 6.65

## 実施例 2

2 - [ 4 - [ 2 - (ベンゾチアゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] - N - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに 2-メルカプトベンゾチアゾールを用いて実施例 1 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 170 - 171°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3435, 3311, 3281, 2961, 1666, 1500.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1.14 (12H, d,  $J=7.1$  Hz), 2.58-2.66 (8H, m), 2.77-2.82 (2H, m),  
3.06 (2H, sept,  $J=7.1$  Hz), 3.12 (2H, s), 3.50 (2H, t,  $J=7.0$  Hz),  
7.11 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J=6.6$  Hz),  
7.21 (1H, dd,  $J=8.5, 6.6$  Hz), 7.31 (1H, td,  $J=7.3, 1.2$  Hz),  
7.42 (1H, td,  $J=7.3, 1.2$  Hz), 7.80 (1H, ddd,  $J=7.3, 1.2, 0.7$  Hz),  
7.90 (1H, ddd,  $J=7.3, 1.2, 0.7$  Hz), 8.74 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity) : 496 ( $M^+$ ), 111 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$  として

計算値 : C, 65.29; H, 7.30; N, 11.28; S, 13.04.

実測値 : C, 65.28; H, 7.42; N, 11.13; S, 12.91

## 実施例 3

2 - [ 4 - [ 2 - (ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] - N - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに 2-メルカプトベンズイミダゾールを用いて実施例 1 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 207°C (d)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3432, 3282, 2961, 1662, 1500.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1.14 (12H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.57-2.65 (8H, m), 2.73-2.78 (2H, m),

3.05 (2H, sept, J=6.8 Hz), 3.12 (2H, s), 3.40 (2H, t, J=7.0 Hz),  
7.07 (2H, dd, J=5.9, 3.2 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.6 Hz),  
7.11 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.31 (1H, dd, J=8.6, 6.6 Hz),  
7.40 (2H, dd, J=5.9, 3.2 Hz), 8.74 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity) : 479 (M<sup>+</sup>), 316 (100).

元素分析 : C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S として

計算値 : C, 67.61; H, 7.77; N, 14.60; S, 6.68.

実測値 : C, 67.46; H, 7.91; N, 14.39; S, 6.62.

#### 実施例 4

2 - [ 4 - [ 2 - ( 7 - メトキシカルボニルベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ )  
エチル ] ピペラジン - 1 - イル ] - N - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) ア  
セトアミドの製造 :

2 - メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに 2 - メルカプト - 7 - メトキシ  
カルボニルベンゾオキサゾールを用いて実施例 1 と同様に反応・処理し、目的化  
合物を無色結晶として得た。

融点 : 159 - 161°C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3436, 3291, 2959, 1729, 1657.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

1.21 (12H, d, J=6.8 Hz), 2.63-2.76 (8H, m), 2.86 (2H, t, J=6.8 Hz),  
3.00 (2H, sept, J=6.8 Hz), 3.21 (2H, s), 3.51 (2H, t, J=6.8 Hz),  
4.00 (3H, s), 7.18 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.18 (1H, d, J=7.1 Hz),  
7.29 (1H, dd, J=8.3, 7.1 Hz), 7.35 (1H, t, J=7.8 Hz),  
7.77 (1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz), 7.88 (1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz),  
8.60 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity) : 538 (M<sup>+</sup>), 317 (100).

元素分析 : C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S として

計算値 : C, 64.66; H, 7.11; N, 10.40; S, 5.95.

実測値 : C, 64.65; H, 7.12; N, 10.27; S, 5.95.

## 実施例 5

2-[4-[2-(4-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプト-4-メトキシカルボニルベンゾオキサゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点 : 173 - 175°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3428, 3278, 2960, 1710, 1663.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.21 (12H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.63-2.76 (8H, m), 2.86 (2H, t,  $J=6.8$  Hz),  
3.00 (2H, sept,  $J=6.8$  Hz), 3.22 (2H, s), 3.58 (2H, t,  $J=6.8$  Hz),  
3.99 (3H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=6.8$  Hz),  
7.29 (1H, dd,  $J=8.1, 6.8$  Hz), 7.30 (1H, t,  $J=8.1$  Hz),  
7.62 (1H, dd,  $J=8.1, 1.0$  Hz), 7.94 (1H, dd,  $J=8.1, 1.0$  Hz),  
8.61 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity) : 538 ( $M^+$ ), 317 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  として

計算値 : C, 64.66; H, 7.11; N, 10.40; S, 5.95.

実測値 : C, 64.63; H, 7.24; N, 10.34; S, 5.91.

## 実施例 6

2-[4-[2-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプトオキサゾロ[4,5-b]ピリジンを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 153 - 154°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3433, 3318, 3293, 2961, 1667.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.21 (12H, d,  $J=6.9$  Hz), 2.64-2.77 (8H, m), 2.87 (2H, t,  $J=6.8$  Hz),  
3.00 (2H, sept,  $J=6.9$  Hz), 3.22 (2H, s), 3.56 (2H, t,  $J=6.8$  Hz),  
7.18 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=6.6$  Hz),  
7.18 (1H, dd,  $J=8.1, 4.9$  Hz), 7.29 (1H, dd,  $J=8.6, 6.6$  Hz),  
7.70 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5$  Hz), 8.45 (1H, dd,  $J=4.9, 1.5$  Hz),  
8.60 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity) : 481 ( $\text{M}^+$ ), 126 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  として

計算値 : C, 64.84; H, 7.32; N, 14.54; S, 6.66.

実測値 : C, 64.84; H, 7.42; N, 14.33; S, 6.65.

#### 実施例 7

2 - [4 - [3 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - N - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造:

1 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペラジン (0.71 g, 5.0 mmol) と 2 - ブロモ - N - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) アセトアミド (1.49 g, 5.0 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に炭酸カリウム (0.76 g, 5.5 mmol) を加え、80°C で 2 時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 30 g, 展開溶媒; アンモニア飽和メタノール: クロロホルム = 1:20) で精製し、得られた結晶を酢酸エチル - クロロホルムより再結晶し、2 - [4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペラジン - 1 - イル] - N - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) アセトアミド 1.13 g (収率 63 %) を無色結晶として得た。

このアルコール (444 mg, 1.22 mmol) の THF (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (185 mg, 1.83 mmol) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (14 mg, 0.06 mmol)

1) を加え、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル (167 mg, 1.46 mmol) を滴下し、40 分間攪拌した。続いてさらにトリエチルアミン (185 mg, 1.83 mmol) を加え、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル (167 mg, 1.46 mmol) を滴下し、30 分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を DMF (7 ml) に溶解し 2-メルカプトベンゾオキサゾール (151 mg, 1.0 mmol)、炭酸カリウム (166 mg, 1.2 mmol) と 18-クラウン-6 (13 mg, 0.05 mmol) を加え、80°C で 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。

この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 40 g, 展開溶媒; ヘキサン: アセトン = 5:1~10:3) で精製し、得られた結晶をアセトン - ヘキサンより再結晶し、目的化合物 321 mg (収率 60 %) を無色結晶として得た。

融点 : 123 - 125°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3317, 2959, 1663, 1499, 1129.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.21 (12H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.04 (2H, quint,  $J=6.8$  Hz),  
2.46-2.80 (8H, m), 2.54 (2H, t,  $J=6.8$  Hz),  
3.00 (2H, sept,  $J=6.8$  Hz), 3.22 (2H, s), 3.37 (2H, t,  $J=6.8$  Hz),  
7.18 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.20-7.32 (3H, m),  
7.43 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.62 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity) : 494 ( $\text{M}^+$ ), 290 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  として

計算値 : C, 67.98; H, 7.74; N, 11.33; S, 6.48.

実測値 : C, 67.84; H, 7.78; N, 11.22; S, 6.43

#### 実施例 8

2- [4- [3- (ベンゾチアゾール-2-イルチオ) プロピル] ピペラジン-1-イル] -N- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、2-メルカプトベンゾチアゾールを用いて実施例7と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 113 - 115°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3436, 3299, 2962, 1661, 1502.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.21 (12H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.03 (2H, quint,  $J=7.1$  Hz),  
2.51-2.58 (6H, m), 2.73-2.77 (4H, m), 3.01 (2H, sept,  $J=6.8$  Hz),  
3.22 (2H, s, ), 3.41 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=8.3$  Hz),  
7.18 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.29 (1H, dd,  $J=8.3, 6.8$  Hz),  
7.29 (1H, td,  $J=7.8, 1.2$  Hz), 7.41 (1H, td,  $J=7.8, 1.2$  Hz),  
7.76 (1H, dd,  $J=7.8, 1.2$  Hz), 7.85 (1H, dd,  $J=7.8, 1.2$  Hz),  
8.63 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity) : 510 ( $M^+$ ), 139 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$  として

計算値 : C, 65.85; H, 7.50; N, 10.97; S, 12.55.

実測値 : C, 65.76; H, 7.59; N, 10.78; S, 12.49.

#### 実施例9

2-[4-[3-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、2-メルカプトベンズイミダゾールを用いて実施例7と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 123 - 125°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3429, 3273, 2961, 1659, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  :

1.13 (12H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.90 (2H, quint,  $J=6.8$  Hz),  
2.40-2.52 (6H, m), 2.61-2.65 (4H, m), 3.05 (2H, sept,  $J=6.8$  Hz),

3.12 (2H, s), 3.29 (2H, t, J=6.8 Hz), 7.06-7.10 (2H, m),  
7.12 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.22 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.38-7.42 (2H, m),  
8.76 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity) : 493 (M<sup>+</sup>), 139 (100).

#### 実施例 10

2-[4-[3-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)  
プロピル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)  
アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、2-メルカプト-7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾールを用いて実施例7と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶を得た。

融点 : 135 - 136°C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3429, 3340, 2961, 1720, 1663.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1.21 (12H, d, J=6.8 Hz), 2.07 (2H, quint, J=7.0 Hz),  
2.52-2.57 (6H, m), 2.73-2.76 (4H, m), 3.01 (2H, sept, J=6.8 Hz),  
3.22 (2H, s), 3.40 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.00 (3H, s),  
7.18 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.18 (1H, d, J=7.1 Hz),  
7.29 (1H, dd, J=8.3, 7.1 Hz), 7.35 (1H, t, J=7.8 Hz),  
7.77 (1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz), 7.88 (1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz),  
8.63 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity) : 552 (M<sup>+</sup>, 100).

元素分析 : C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S として

計算値 : C, 65.19; H, 7.29; N, 10.14; S, 5.80.

実測値 : C, 65.31; H, 7.57; N, 10.02; S, 5.78.

#### 実施例 11

2-[4-[3-(4-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)



プロピル] ピペラジン-1-イル]-N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)  
アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、2-メルカプト-4-メトキシカルボニルベンゾオキサゾールを用いて実施例7と同様に反応・処理し、目的化合物を淡橙色結晶として得た。

融点 : 132 - 133°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 3239, 2958, 1717, 1660.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.21 (12H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.06 (2H, quint,  $J=7.0$  Hz),  
2.52-2.57 (6H, m), 2.74-2.77 (4H, m), 3.01 (2H, sept,  $J=6.8$  Hz),  
3.23 (2H, s), 3.45 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.00 (3H, s),  
7.18 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=6.8$  Hz),  
7.29 (1H, dd,  $J=8.1, 6.8$  Hz), 7.30 (1H, t,  $J=7.8$  Hz),  
7.62 (1H, dd,  $J=7.8, 1.0$  Hz), 7.94 (1H, dd,  $J=7.8, 1.0$  Hz),  
8.64 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity) : 552 ( $\text{M}^+$ , 100).

元素分析 :  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  として

計算値 : C, 65.19; H, 7.29; N, 10.14; S, 5.80.

実測値 : C, 65.18; H, 7.39; N, 9.90; S, 5.84.

## 実施例 12

2-[4-[3-(オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]-N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、2-メルカプトオキサゾロ[4, 5-b]ピリジンを用いて実施例7と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 125 - 127°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3431, 3241, 2959, 1664, 1496.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.21 (12H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.09 (2H, quint,  $J=7.2$  Hz),  
2.52-2.59 (6H, m), 2.73-2.77 (4H, m), 3.01 (2H, sept,  $J=6.8$  Hz),  
3.22 (2H, s, ), 3.44 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=8.3$  Hz),  
7.18 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.18 (1H, dd,  $J=8.1, 5.1$  Hz),  
7.29 (1H, dd,  $J=8.3, 6.6$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5$  Hz),  
8.45 (1H, dd,  $J=5.1, 1.5$  Hz), 8.63 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity) : 495 ( $\text{M}^+$ ), 302 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  として

計算値 : C, 65.42; H, 7.52; N, 14.13; S, 6.47.

実測値 : C, 65.57; H, 7.63; N, 13.84; S, 6.38

### 実施例 13

2- [4- [3- (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) プロピル] ホモピペラジン-1-イル] -N- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造 :

3-ヒドロキシプロピル-1-ホモピペラジン (158 mg, 1 mmol) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に炭酸カリウム (152 mg, 1.1 mmol) と、2-ブromo-N- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミド (298 mg, 1 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られた固形物をヘキサン - エーテル - アセトンから結晶化させ、2- [4- (3-ヒドロキシプロピル) ホモピペラジン-1-イル] -N- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミド 327 mg (収率 87 %) を淡赤色針状晶として得た。

このアルコール (130 mg, 0.34 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液にトリエチルアミン (52 mg, 0.52 mmol) と、4-ジメチルアミノピリジン (6 mg, 0.05 mmol) を加え、次いで氷冷攪拌下、塩化メタンスルホン (59 mg, 0.52 mmol) をゆっくりと滴下した。室温で30分間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで抽出

した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。

得られた残渣をDMF (2 ml) に溶解し、2-メルカプトベンゾオキサゾール (51 mg, 0.34 ml) と炭酸カリウム (51 mg, 0.37 mmol) と18-クラウン-6 (11 mg, 0.04 mmol) を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン : アセトン = 1 : 1) で精製し、ヘキサン - アセトンより再結晶し、目的化合物 140 mg (収率 81%) を無色針状晶として得た。

融点 : 109 - 111℃

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3429, 3275, 1661, 1500, 1453.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.21 (12H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.89 (2H, quint,  $J=5.8$  Hz),  
2.00 (2H, quint,  $J=6.8$  Hz), 2.67 (2H, t,  $J=6.8$  Hz),  
2.73-2.78 (4H, m), 2.91-2.96 (4H, m), 3.03 (2H, sept,  $J=6.8$  Hz),  
3.35 (2H, s), 3.37 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 7.18 (2H, d,  $J=7.6$  Hz),  
7.21-7.31 (3H, m), 7.43 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.77 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity) : 508 ( $\text{M}^+$ , 100).

元素分析 :  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  として

計算値 : C, 68.47; H, 7.92; N, 11.01; S, 6.30.

実測値 : C, 68.19; H, 8.03; N, 10.79; S, 6.28.

#### 実施例 14

2-[4-[3-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ホモピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、2-メルカプト-7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾールを用いて実施例 13 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 83 - 85°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3425, 3250, 1735, 1719, 1660.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.21 (12H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.89 (2H, quint,  $J=5.8$  Hz),  
2.02 (2H, quint,  $J=6.8$  Hz), 2.68 (2H, t,  $J=6.8$  Hz),  
2.73 - 2.79 (4H, m), 2.91 - 2.96 (4H, m), 3.02 (2H, sept,  $J=6.8$  Hz),  
3.35 (2H, s), 3.40 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.00 (3H, s),  
7.18 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.28 (1H, t,  $J=7.6$  Hz),  
7.34 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J=7.8, 1.2$  Hz),  
7.87 (1H, dd,  $J=7.8, 1.2$  Hz), 8.77 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity) : 566 ( $\text{M}^+$ ), 153 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  として

計算値 : C, 65.70; H, 7.47; N, 9.89; S, 5.66.

実測値 : C, 65.81; H, 7.56; N, 9.79; S, 5.65.

#### 実施例 15

2 - [ 4 - [ 3 - (オキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イルチオ ) プロピル ] ホモピペラジン - 1 - イル ] - N - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) アセトアミドの製造 :

2 - メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、2 - メルカプトオキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジンを用いて実施例 13 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 73 - 75°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3435, 3240, 1660, 1497, 1403.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.21 (12H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.87-1.95 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m),  
2.67-2.73 (2H, m), 2.75-2.82 (4H, m), 2.92-2.96 (4H, m),  
3.03 (2H, sept,  $J=6.8$  Hz), 3.36 (2H, s), 3.43 (2H, t,  $J=6.8$  Hz),  
7.18 (1H, dd,  $J=8.0, 5.0$  Hz), 7.18 (2H, d,  $J=7.6$  Hz),

7.28 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.69 (1H, dd, J=8.0, 1.5 Hz),  
8.45 (1H, dd, J=5.0, 1.5 Hz), 8.78 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity) : 509 (M<sup>+</sup>), 316 (100).

元素分析 : C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S · 0.2H<sub>2</sub>O として

計算値 : C, 65.52; H, 7.74; N, 13.64; S, 6.25.

実測値 : C, 65.52; H, 7.71; N, 13.44; S, 6.31.

#### 実施例 16

N-[2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]エチル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-ヘブチル尿素の製造:

N-ヘブチルアミン (2.30 g, 20 mmol) の THF (20 ml) 溶液に、氷冷攪拌下、臭化プロモアセチル (2.02 g, 10 mmol) の THF (10 ml) 溶液を滴下し、0 °C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、粗 2-ブロモ-N-ヘブチルアセトアミドを 2.36 g (収率 99%) を油状物として得た。

このアミド (2.36 g, 10 mmol) と 1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (1.30 g, 10 mmol) のアセトニトリル (40 ml) 溶液に、炭酸カリウム (1.52 g, 11 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水炭酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 75 g, 展開溶媒; アンモニア飽和メタノール: クロロホルム = 1:20) で精製し、N-ヘブチル-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド 2.39 g (収率 83%) を無色油状物として得た。

このアミド (1.69 g, 5.92 mmol) の THF (40 ml) 溶液に氷冷攪拌下、リチウム水素化アルミニウム (380 mg, 10 mmol) を加え、室温に戻し 15 分間攪拌後、2 時間加熱還流した。氷冷攪拌下、飽和塩化アンモニウム水を反応液が白濁するまでゆっくりと加え、析出物をセライト濾別し、濾液を無水炭酸ナトリウム乾燥

後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 75 g, 展開溶媒；アンモニア飽和メタノール：クロロホルム = 1:20）で精製し、2-[4-(2-ヘブチルアミノエチル)ピペラジーン-1-イル]エタノール 694 mg (収率 43 %) を無色油状物として得た。

このアミノアルコール (271 mg, 1 mmol) のクロロホルム (5 ml) 溶液に、イソシアン酸 2, 6-ジイソプロピルフェニル (204 mg, 1 mmol) を加え、15 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 10 g, 展開溶媒；アンモニア飽和メタノール：クロロホルム = 3:97）で精製し、得られた結晶をアセトン - ヘキサンより再結晶し、N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-ヘブチル-N-[2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-1-イル]エチル]尿素 340 mg (収率 71 %) を無色針状晶として得た。

このアルコール (338 mg, 0.71 mmol) の THF (5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (93 mg, 0.92 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (9 mg, 0.07 mmol) を加え、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル (89 mg, 0.78 mmol) を滴下し、30 分間攪拌した。続いてさらにトリエチルアミン (93 mg, 0.92 mmol) を加え、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル (89 mg, 0.78 mmol) を滴下し、20 分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。

得られた残渣を DMF (3 ml) に溶解し、2-メルカプトベンゾオキサゾール (91 mg, 0.6 mmol)、炭酸カリウム (104 mg, 0.75 mmol) と 18-クラウン-6 (16 mg, 0.06 mmol) を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 40 g, 展開溶媒；ヘキサン：アセトン = 5:1~10:3）で精製し得られた結晶をアセトン - ヘキサンより再結晶し、目的化合物 243 mg (収率 57 %) を無色針状晶として得た。

融点 : 110 - 111 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3326, 2956, 1627, 1498, 1130.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.88 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.14-1.36 (22H, m), 2.39-2.61 (8H, m),  
2.63 (2H, t,  $J=5.1$  Hz), 2.69 (2H, t,  $J=6.8$  Hz),  
3.16 (2H, sept,  $J=7.1$  Hz), 3.34 (2H, t,  $J=7.1$  Hz),  
3.39 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.46 (2H, t,  $J=5.1$  Hz),  
7.13 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.19-7.30 (3H, m),  
7.41 (1H, dd,  $J=7.6, 1.4$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J=7.6, 1.4$  Hz),  
8.10 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity) : 607 ( $M^+$ ), 254 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  として

計算値 : C, 69.15; H, 8.79; N, 11.52; S, 5.27.

実測値 : C, 69.27; H, 8.93; N, 11.29; S, 5.32.

#### 実施例 17

$\text{N}' - (2, 6\text{-ジイソプロピルフェニル}) - \text{N} - \text{ヘプチル} - \text{N} - [2 - [4 - [2 - (7\text{-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ}) エチル] ピペラジン-1-イル] エチル]$  尿素の製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、7-メトキシカルボニル-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例 16 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点 : 125 - 126°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3425, 3304, 2957, 1725, 1628.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.88 (3H, t,  $J=6.7$  Hz), 1.20 (12H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.25-1.33 (8H, m),  
1.51-1.59 (2H, m), 2.43-2.51 (4H, m), 2.54-2.65 (6H, m),  
2.71 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.16 (2H, sept,  $J=6.8$  Hz),  
3.34 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.40-3.47 (4H, m), 3.98 (3H, s),  
7.13 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J=6.4$  Hz),

7.23 (1H, dd, J=8.8, 6.4 Hz), 7.34 (1H, t, J=7.8 Hz),  
7.74 (1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz), 7.87 (1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz),  
8.10 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity) : 665 ( $M^+$ ), 265 (100).

元素分析 :  $C_{37}H_{55}N_5O_4S$  として

計算値 : C, 66.73; H, 8.32; N, 10.52; S, 4.81.

実測値 : C, 66.77; H, 8.24; N, 10.45; S, 4.79.

#### 実施例 18

N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N-ヘプチル - N - [2 - [4 -  
[2 - (オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン) - 2-イルチオ] エチル] ビペラ  
ジン-1-イル] エチル] 尿素の製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、2-メルカプトオキサゾロ  
[4, 5-b] ピリジンを用いて実施例 16 と同様に反応・処理し、目的化合物  
を無色結晶として得た。

融点 : 106 - 108°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3420, 3331, 2958, 1628, 1495.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :

0.88 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.20 (12H, d, J=6.9 Hz), 1.26-1.33 (8H, m),  
1.53-1.59 (2H, m), 2.43-2.51 (4H, m), 2.55-2.66 (6H, m)  
2.73 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.16 (2H, sept, J=6.9 Hz),  
3.34 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.44-3.50 (4H, m), 7.13 (1H, d, J=8.5 Hz),  
7.13 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.1, 4.9 Hz),  
7.23 (1H, dd, J=8.5, 6.4 Hz), 7.68 (1H, dd, J=8.1, 1.5 Hz),  
8.06 (1H, br s), 8.44 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz).

EIMS m/z (relative intensity) : 608 ( $M^+$ ), 188 (100).

元素分析 :  $C_{34}H_{52}N_6O_2S$  として

計算値 : C, 67.07; H, 8.61; N, 13.80; S, 5.27.

実測値 : C, 67.06; H, 8.52; N, 13.66; S, 5.27.



## 実施例 19

N - [ 2 - [ 4 - [ 3 - (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) プロピル] ピペラジン-1-イル] エチル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N-ヘブチル尿素の製造:

実施例 16 で得られた 2-ブロモ-N-ヘブチルアセトアミド (3.30 g, 15 mmol) と 1-(3-ヒドロキシプロピル) ピペラジン (2.16 g, 15 mmol) のアセトニトリル (60 ml) 溶液に、炭酸カリウム (2.49 g, 18 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水炭酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 75 g, 展開溶媒; アンモニア飽和メタノール: クロロホルム = 1:20) で精製し、N-ヘブチル-2-[4-(3-ヒドロキシプロピル) ピペラジン-1-イル] アセトアミド 4.38 g (収率 97 %) を無色油状物として得た。

このアミド (1.50 g, 5.0 mmol) の THF (50 ml) 溶液に氷冷攪拌下、リチウム水素化アルミニウム (380 mg, 10 mmol) を加え、室温に戻し 15 分間攪拌後、2 時間加熱還流した。氷冷攪拌下、飽和塩化アンモニウム水を反応液が白濁するまでゆっくりと加え、析出物をセライト濾別し、濾液を無水炭酸ナトリウム乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 75 g, 展開溶媒; アンモニア飽和メタノール: クロロホルム = 1:20) で精製し、3-[4-(2-ヘブチルアミノエチル) ピペラジン-1-イル] プロパノール 586 mg (収率 41 %) を無色油状物として得た。

このアミノアルコール (586 mg, 2.05 mmol) のクロロホルム (5 ml) 溶液に、イソシアン酸 2, 6-ジイソプロピルフェニル (408 mg, 2 mmol) を加え、15 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 20 g, 展開溶媒; アンモニア飽和メタノール: クロロホルム = 3:97) で精製し得られた結晶をアセトン-ヘキサンより再結晶し、N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-ヘブチル-N-[2-[4-(3-ヒドロキシプロピル) ピペラジン-1-イル] エチル] 尿素 340 mg (収率 71 %) を無色

針状晶として得た。

このアルコール (147 mg, 0.3 mmol) の THF (3 ml) 溶液にトリエチルアミン (39 mg, 0.39 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (3.7 mg, 0.03 mmol) を加え、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル (38 mg, 0.33 mmol) を滴下し、30 分間攪拌した。続いてさらにトリエチルアミン (39 mg, 0.39 mmol) を加え、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル (38 mg, 0.33 mmol) を滴下し、30 分間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を DMF (3 ml) に溶解し 2-メルカプトベンゾオキサゾール (45 mg, 0.3 mmol)、炭酸カリウム (62 mg, 0.45 mmol) と 18-クラウン-6 (8 mg, 0.03 mmol) を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25 g, 展開溶媒; ヘキサン: アセトン = 5:1~5:2) で精製し得られた結晶をエーテル-ペンタンより再結晶し、目的化合物 78 mg (収率 42 %) を無色結晶として得た。

融点 : 93 - 94°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3430, 3313, 2959, 2931, 1627, 1502.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.88 (3H, t,  $J=6.7$  Hz), 1.20 (12H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.25-1.35 (8H, m),  
1.53-1.59 (2H, m), 1.95 (2H, quint,  $J=7.0$  Hz), 2.34-2.42 (6H, m),  
2.54-2.66 (6H, m), 3.16 (2H, sept,  $J=6.8$  Hz),  
3.31 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.34 (2H, t,  $J=7.0$  Hz),  
3.46 (2H, t,  $J=5.0$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J=8.5$  Hz),  
7.13 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.20-7.31 (3H, m), 7.42 (1H, m),  
7.57 (1H, m), 8.17 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity) : 621 ( $M^+$ ), 188 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{36}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  として

計算値 : C, 69.53; H, 8.91; N, 11.26.

実測値 : C, 69.51; H, 9.02; N, 11.12.

#### 実施例 20

N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N-ヘプチル - N - [2 - [4 - [3 - (7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ) プロピル] ビペラジン-1-イル] エチル] 尿素の製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、7-メトキシカルボニル-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例19と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点 : 97 - 99°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3428, 3318, 2958, 1728, 1628.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.88 (3H, t,  $J=6.7$  Hz), 1.20 (12H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.25-1.34 (8H, m),  
1.54-1.59 (2H, m), 1.97 (2H, quint,  $J=7.1$  Hz), 2.35-2.43 (6H, m),  
2.55-2.66 (6H, m), 3.16 (2H, sept,  $J=6.8$  Hz),  
3.33 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.34 (2H, t,  $J=7.1$  Hz),  
3.34 (2H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.99 (3H, s), 7.13 (1H, d,  $J=8.8$  Hz),  
7.13 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=8.8, 6.6$  Hz),  
7.14 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J=7.8, 1.2$  Hz),  
7.87 (1H, dd,  $J=7.8, 1.2$  Hz), 8.17 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity) : 476 ( $M^+ - 203$ ), 97 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  として

計算値 : C, 67.12; H, 8.45; N, 10.30.

実測値 : C, 66.90; H, 8.48; N, 10.12.

#### 実施例 21

N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N-ヘプチル - N - [2 - [4 - [3 - (オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン) - 2-イルチオ] プロピル] ビペラジン-1-イル] エチル] 尿素の製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに、2-メルカプトオキサゾロ  
[4, 5-b]ピリジンを用いて実施例19と同様に反応・処理し、目的化合物  
を無色結晶として得た。

融点 : 90 - 92°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3434, 3310, 2958, 1626, 1515.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.88 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.20 (12H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.25-1.34 (8H, m),  
1.54-1.59 (2H, m), 1.98 (2H, quint,  $J=7.1$  Hz), 2.34-2.42 (6H, m),  
2.55-2.66 (6H, m), 3.16 (2H, sept,  $J=6.8$  Hz),  
3.34 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.37 (2H, t,  $J=7.1$  Hz),  
3.46 (2H, t,  $J=4.9$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J=8.8$  Hz),  
7.13 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=8.3, 5.1$  Hz),  
7.23 (1H, dd,  $J=8.8, 6.6$  Hz), 7.68 (1H, dd,  $J=8.3, 1.5$  Hz),  
8.16 (1H, br s), 8.46 (1H, dd,  $J=5.1, 1.5$  Hz).

EIMS  $m/z$  (relative intensity) : 622 ( $\text{M}^+$ ), 98 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$  として

計算値 : C, 67.49; H, 8.74; N, 13.49.

実測値 : C, 67.36; H, 8.76; N, 13.25.

## 実施例 22

3-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-  
1-イル]-N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)プロパンアミドの製造;  
1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (2.6 g, 20 mmol) の塩化メチレン  
(50 ml) 溶液に、氷冷下でジ炭酸ジ-tert-ブチル (5.2 g, 24 mmol) を加え、  
3時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィー (シリカゲル 75 g、展開溶媒: クロロホルム : メタノール = 20 : 1)  
で精製し、1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペ  
ラジン 5.5 g (収率 100 %) を無色針状晶として得た。

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン

(1.15 g, 5 mmol) の THF (20 ml) 溶液に、トリエチルアミン (607 mg, 6 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (73 mg, 0.6 mmol) を加え、次いで氷冷下で塩化メタンスルホニル (687 mg, 6 mmol) をゆっくりと滴下し、30 分間撹拌した。反応液を濾過しトリエチルアミン塩酸塩を除去し、濾液を濃縮した。

得られた残渣の DMF (30 ml) 溶液に 2-メルカプトベンゾオキサゾール (756 mg, 5 mmol)、炭酸カリウム (760 mg, 5.5 mmol)、18-クラウン-6 (132 mg, 0.5 mmol) を加え、80 °C で 2 時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄順次し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 75 g、展開溶媒：ヘキサン：アセトン = 8：1) で精製し、得られた結晶をヘキサン-エーテルから再結晶し、1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン 1.02 g (収率 56 %) を無色針状晶として得た。

この tert-ブトキシカルボニル体 (364 mg, 1 mmol) にトリフルオロ酢酸 (1.8 ml) を加え、5 分間撹拌し、反応液を濃縮した。エーテルで結晶化し、1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩 492 mg (収率 100 %) として得た。

2, 6-ジイソプロピルアニリン (1.77 g, 10 mmol) のクロロホルム (30 ml) 溶液に、トリエチルアミン (1.11 g, 11 mmol) を加え、次いで氷冷下でアクリル酸クロリド (905 mg, 10 mmol) をゆっくりと滴下し、1 時間撹拌した。反応液を濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた結晶をヘキサン-エーテルから再結晶し、N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)アクリル酸アミド 1.9 g (収率 82 %) を無色針状晶として得た。

先に得た 1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩 (344 mg, 0.7 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に、トリエチルアミン (142 mg, 1.4 mmol) を加え、N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)アクリル酸アミド (162 mg, 0.7 mmol) を加え、3 日間加熱還流した。

反応液を濃縮し、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 25 g、展開溶媒：ヘキサン：アセトン = 5 : 1 ~ 1 : 1）で精製し、得られた結晶をヘキサン-エーテル-アセトンから再結晶し、目的化合物 165 mg（収率 48 %）を無色針状晶として得た。

融点 : 125 - 127°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3433, 3253, 1647, 1500, 1455.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1.12 (12H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.40 - 2.55 (10H, m),  
2.65 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.76 (2H, t,  $J=6.8$  Hz),  
3.13 (2H, sept,  $J=6.8$  Hz), 3.46 (2H, t,  $J=6.8$  Hz),  
7.10 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.20 (1H, t,  $J=7.8$  Hz),  
7.25 - 7.32 (2H, m), 7.54 - 7.59 (2H, m), 8.88 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity) : 494 ( $M^+$ ), 344 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  として

計算値 : C, 67.98; H, 7.74; N, 11.33; S, 6.48.

実測値 : C, 68.05; H, 7.69; N, 11.23; S, 6.45.

### 実施例 23

3 - [4 - [3 - (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) プロピル] ピペラジン-1-イル] - N - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) プロパンアミドの製造:

1 - (2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりに、1 - (3-ヒドロキシプロピル) ピペラジンを用いて実施例 22 同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 93 - 95°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3418, 3229, 1645, 1504, 1454.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1.12 (12H, d, J=6.8 Hz), 1.95 (2H, quint, J=6.8 Hz),  
2.40 - 2.51 (12H, m), 2.67 (2H, t, J=6.8 Hz),  
3.13 (2H, sept, J=6.8 Hz), 3.36 (2H, t, J=6.8 Hz),  
7.10 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.20 (1H, t, J=7.6 Hz),  
7.25 - 7.33 (2H, m), 7.54 - 7.59 (2H, m), 8.90 (1H, br s).

ELMS m/z (relative intensity) : 508 (M<sup>+</sup>, 100).

元素分析 : C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S として

計算値 : C, 68.47; H, 7.92; N, 11.01; S, 6.30.

実測値 : C, 68.51; H, 7.90; N, 10.85; S, 6.30.

#### 実施例 24

2 - [ 4 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル ] ビペラジン - 1 - イル ] - N - [ 2 , 4 - ビス (メチルチオ) - 6 - メチル - 3 - ビリジル ] アセトアミドの製造 :

N - [ 2 , 4 - ビス (メチルチオ) - 6 - メチル - ビリジン - 3 - イル ] - 2 - プロモアセトアミド (米国特許 5 , 5 8 3 , 1 4 7 号に記載の方法に準じて合成) (130 mg, 0.40 mmol) の DMF (2.5 ml) 溶液に、1 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル ] ビペラジン・2 トリフルオロ酢酸塩 (199 mg, 0.40 mmol) と炭酸カリウム (224 mg, 1.62 mmol) と 18 - クラウン - 6 (53 mg, 0.20 mmol) を加え、80 °C で 4 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製して、得られた結晶を酢酸エチル - ヘキサンで再結晶し、目的化合物 169 mg (収率 83 %) を無色針状晶として得た。

融点 : 140 - 141 °C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3440, 3308, 2824, 1695, 1480.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ :

2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.38 (3H, s),  
2.50 - 2.58 (8H, m), 2.72 (2H, t, J=6.8 Hz),

3.00 (2H, s), 3.40 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.80 (1H, s),  
7.19 - 7.26 (2H, m), 7.46 - 7.54 (2H, m), 8.66 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity) : 504 (M<sup>+</sup>), 179 (100).

元素分析 : C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub> として

計算値 : C, 54.85; H, 5.80; N, 13.90.

実測値 : C, 54.92; H, 5.83; N, 13.64.

#### 実施例 2 5

N - [ 2 , 4 - ビス (メチルチオ) - 6 - メチル - 3 - ビリジル ] - 2 - [ 4 -  
[ 2 - (オキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ビリジン - 2 - イルチオ ) エチル ] ビペラジ  
ン - 1 - イル ] アセトアミドの製造 :

1 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ ) エチル ] ビペラジン ・ 2 ト  
リフルオロ酢酸塩の代わりに、1 - [ 2 - (オキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ビリジン  
- 2 - イルチオ ) エチル ] ビペラジン ・ 2 トリフルオロ酢酸塩を用いて実施例 2  
4 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色アモルファスとして得た。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3448, 3274, 2816, 1699, 1493.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ :

2.47 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.64 - 2.72 (8H, m),  
2.87 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.13 (2H, s), 3.58 (2H, t, J=6.7 Hz),  
6.93 (1H, s), 7.34 (1H, dt, J=8.1 , 4.9 Hz),  
8.01 (1H, dt, J=8.1 , 1.5 Hz), 8.46 (1H, dt, J=4.9 , 1.5 Hz),  
8.81 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity) : 503 (M<sup>+</sup>), 97 (100).

元素分析 : C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub> として

計算値 : C, 52.36; H, 5.59; N, 16.65.

実測値 : C, 52.34; H, 5.73; N, 16.39.

#### 実施例 2 6

N - [ 2 , 4 - ビス (メチルチオ) - 6 - メチル - 3 - ビリジル ] - 2 - [ 4 -



[2-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]アセトアミドの製造:

1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩の代わりに、1-[2-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩を用いて実施例24と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点 : 125 - 127°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3434, 3303, 1724, 1702, 1482.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

2.42 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.63 - 2.85 (8H, m),  
2.87 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.20 (2H, s), 3.52 (2H, t,  $J=6.8$  Hz),  
4.00 (3H, s), 6.67 (1H, s), 7.35 (1H, t,  $J=7.8$  Hz),  
7.77 (1H, dd,  $J=7.8, 1.2$  Hz), 7.88 (1H, dd,  $J=7.8, 1.2$  Hz),  
8.55 (1H, br s).

ELMS  $m/z$  (relative intensity) : 561 ( $\text{M}^+$ ), 334 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3$  として

計算値 : C, 53.46; H, 5.56; N, 12.47.

実測値 : C, 53.41; H, 5.49; N, 12.32.

#### 実施例 27

3-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ビリジル]プロパンアミドの製造:

2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに、3-アミノ-2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルビリジンを用いて実施例22と同様に反応・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点 : 110 - 112°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3439, 3242, 2814, 1648, 1500.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.54 - 1.64 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.51 (3H, s),  
2.46 - 2.82 (12H, m), 3.47 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.65 (1H, s),  
7.21 - 7.30 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J=7.6, 1.0 Hz),  
7.57 (1H, dd, J=7.0, 0.8 Hz), 10.35 (1H, br s).

元素分析 :  $C_{24}H_{31}N_5O_2S_3$  として

計算値 : C, 55.68; H, 6.04; N, 13.53.

実測値 : C, 55.76; H, 5.99; N, 13.39.

#### 実施例 28

2 - [4 - [3 - (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) プロピル] ピペラジン  
- 1-イル] - N - [2, 4-ビス(メチルチオ) - 6-メチル-3-ピリジル]  
アセトアミドの製造 :

1 - [2 - (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン・2  
トリフルオロ酢酸塩の代わりに、1 - [3 - (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)  
プロピル] ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩を用いて実施例 24 と同様に反応  
・処理し目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点 : 160 - 161°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3441, 3312, 2809, 1699, 1482.

$^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  :

1.89 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s),  
2.38 (3H, s), 2.39 - 2.45 (6H, m), 2.54 - 2.60 (4H, m),  
3.01 (2H, s), 3.29 (2H, t, J=7.1 Hz), 6.80 (1H, s),  
7.19 - 7.25 (2H, m), 7.48 - 7.52 (2H, m), 8.67 (1H, br s).

元素分析 :  $C_{24}H_{31}N_5O_2S_3$  として

計算値 : C, 55.68; H, 6.04; N, 13.53.

実測値 : C, 55.83; H, 6.10; N, 13.17.

#### 実施例 29

N - [2, 4-ビス(メチルチオ) - 6-メチル-3-ピリジル] - 2 - [4 -

[3 - (オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イルチオ) プロピル] ビペラジン - 1 - イル] - アセトアミドの製造:

1 - [2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル] ビペラジン・2 トリフルオロ酢酸塩の代わりに、1 - [3 - (オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イルチオ) プロピル] ビペラジン・2 トリフルオロ酢酸塩を用いて実施例 24 と同様に反応・処理し目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点 : 79 - 82°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3433, 3291, 2818, 1701, 1493.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

2.07 - 2.17 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.52 (3H, br s),  
2.52 - 2.66 (8H, m), 2.72 - 2.87 (2H, m), 3.22 (2H, s),  
3.44 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 6.67 (1H, s),  
7.18 (1H, dd,  $J=8.1$ , 5.1 Hz), 7.69 (1H, dd,  $J=8.1$ , 1.5 Hz),  
8.46 (1H, dd,  $J=5.1$ , 1.5 Hz), 8.54 (1H, br s).

### 実施例 30

N - [2, 4 - ビス (メチルチオ) - 6 - メチル - 3 - ピリジル] - 2 - [4 - [3 - (7 - メトキシカルボニルベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) プロピル] ビペラジン - 1 - イル] アセトアミドの製造:

1 - [2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル] ビペラジン・2 トリフルオロ酢酸塩の代わりに、1 - [3 - (7 - メトキシカルボニルベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) プロピル] ビペラジン・2 トリフルオロ酢酸塩を用いて実施例 24 と同様に反応・処理し目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点 : 76 - 79°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3430, 3305, 2819, 1725, 1694.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1.97 - 2.04 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s),  
2.48 - 2.53 (6H, m), 2.61 - 2.69 (4H, m), 3.06 - 3.11 (2H, m),  
3.41 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.95 (3H, s), 6.89 (1H, s),

7.43 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J=7.8$  , 1.2 Hz),  
7.84 (1H, dd,  $J=7.8$  , 1.2 Hz), 8.72 (1H, br s).

元素分析 :  $C_{26}H_{33}N_5O_4S_3$  として

計算値 : C, 54.24; H, 5.78; N, 12.16.

実測値 : C, 54.44; H, 6.01; N, 11.79.

### 実施例 3 1

2 - [ 4 - [ 2 - (ベンゾチアゾール - 2 - イルチオ) エチル ] ピペラジン -  
1 - イル ] - *N* - [ 2 , 4 - ビス (メチルチオ) - 6 - メチル - 3 - ビリジル ]  
アセトアミドの製造 :

1 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル ] ピペラジン・2  
トリフルオロ酢酸塩の代わりに 1 - [ 2 - (ベンゾチアゾール - 2 - イルチオ)  
エチル ] ピペラジン・2 トリフルオロ酢酸塩を用いて実施例 2 4 と同様に反応  
・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点 : 136 - 139°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3444, 2923, 1696, 1480, 1427.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  :

2.42 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.60-2.96 (10H, m),  
3.18-3.27 (2H, m), 3.48-3.65 (2H, m), 6.67 (1H, s), 7.30 (1H, m),  
7.41 (1H, m), 7.75 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz),  
8.53 (1H, br s).

ELMS  $m/z$  (relative intensity): 519 ( $M^+$ ), 352 (100).

元素分析 :  $C_{23}H_{29}N_5OS_4$ として

計算値 : C, 53.15; H, 5.62; N, 13.47; S, 24.67.

実測値 : C, 53.17; H, 5.67; N, 13.24; S, 24.52.

### 実施例 3 2

2 - [ 4 - [ 2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) エチル ] ピペラジン

－1－イル]－*N*－[2, 4－ビス(メチルチオ)－6－メチル－3－ピリジ  
ル] アセトアミド・2 塩酸塩の製造:

1－[2－(ベンゾオキサゾール－2－イルチオ) エチル] ピペラジン・2  
トリフルオロ酢酸塩の代わりに1－[2－(ベンズイミダゾール－2－イルチ  
オ) エチル] ピペラジン・2 トリフルオロ酢酸塩を用いて実施例 2 4 と同様に  
反応・処理し、得られた2－[4－[2－(ベンズイミダゾール－2－イルチ  
オ) エチル] ピペラジン－1－イル]－*N*－[2, 4－ビス(メチルチオ)－  
6－メチル－3－ピリジル] アセトアミドを2 塩酸塩とし、目的化合物を無色  
粉末晶として得た。

融点: 214 - 218°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3240, 2923, 1679, 1485, 1438.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :

2.40 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.00-3.81 (15H, m),  
6.93 (1H, s), 7.13-7.23 (2H, m), 7.46-7.57 (2H, m),  
9.65 (1H, br s).

ELMS  $m/z$  (relative intensity): 519 ( $M^+$ ), 352 (100).

### 実施例 3 3

*N*－[2, 4－ビス(メチルチオ)－6－メチル－3－ピリジル]－3－[4  
－[3－(オキサゾロ[4, 5－b]ピリジン－2－イルチオ) プロピル] ピ  
ペラジン－1－イル] プロパンアミド・2 塩酸塩の製造:

3－アミノ－2, 4－ビス(メチルチオ)－6－メチルピリジン (500 mg,  
2.50 mmol) の THF (10 ml) 溶液に、トリエチルアミン (277 mg, 2.75 mmol)  
を加え、次いで氷冷下でアクリル酸クロリド (225 mg, 2.50 mmol) の THF  
(3 ml) 溶液をゆっくりと滴下し、1 4 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、  
酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥  
後、溶媒を留去し、得られた結晶をクロロホルム－酢酸エチル－ヘキサンから  
再結晶し、*N*－[2, 4－ビス(メチルチオ)－6－メチル－3－ピリジル]

アクリル酸アミド 276 mg (収率 44%) を無色粉末晶として得た。

1 - [3 - (オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イルチオ) プロピル] ビペラジン・2 トリフルオロ酢酸塩 (199 mg, 0.39 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に、トリエチルアミン (79 mg, 0.78 mmol) を加え、先に得た *N* - [2, 4 - ビス (メチルチオ) - 6 - メチル - 3 - ピリジル] アクリル酸アミド (100 mg, 0.39 mmol) を加え、4 日間加熱還流した。反応液を濃縮し、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 20 : 1) で精製し、*N* - [2, 4 - ビス (メチルチオ) - 6 - メチル - 3 - ピリジル] - 3 - [4 - [3 - (オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イルチオ) プロピル] ビペラジン - 1 - イル] プロパンアミドを得た。得られた結晶を 2 塩酸塩とし、目的化合物 193 mg (収率 81%) を無色粉末晶として得た。

融点 : 224 - 227°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3413, 2922, 2424, 1683, 1404.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  :

2.38 - 2.47 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.64 (3H, s),

3.05 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.42 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz),

3.47-3.74 (12H, m), 7.24 (1H, s), 7.40 (1H, dd,  $J = 8.2, 5.1$  Hz),

8.04 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.3$  Hz), 8.44 (2H, dd,  $J = 5.1, 1.3$  Hz).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 532 ( $\text{M}^+$ ), 55 (100).

#### 実施例 34

2 - [4 - [2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル] ビペラジン - 1 - イル] - *N* - [2, 4 - ビス (エチルチオ) - 6 - メチル - 3 - ピリジル] アセトアミドの製造:

ナトリウムエトキシド (1.27 g, 25 mmol) のエタノール (50 ml) 溶液に、氷冷下でエタンチオール (1.55 g, 25 mmol) を滴下し 30 分間攪拌した。氷

冷下のまま 2, 4-ジクロロ-6-メチル-3-ニトロピリジン (2.1 g, 10 mmol) の DMF (40 ml) 溶液をゆっくりと滴下した。2 時間攪拌後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して、2, 4-ビス (エチルチオ) -6-メチル-3-ニトロピリジン 2.45 g (収率 95 %) を黄色針状晶として得た。このニトロピリジン (775 mg, 3 mmol) を酢酸 (30 ml) と濃塩酸 (1.5 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下で亜鉛 (4 g, 60 mmol) を少量ずつ加えた。10 分間攪拌後、反応混合物を濾過し、濾液を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、3-アミノ-2, 4-ビス (エチルチオ) -6-メチルピリジン 590 mg (収率 86 %) を黄色油状物として得た。このアミノピリジン (590 mg, 2.6 mmol) の THF (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (304 mg, 3 mmol) を加え、次いで氷冷下でプロモ酢酸ブロミド (606 mg, 3 mmol) をゆっくりと滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し濾液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 g、展開溶媒; ヘキサン : アセトン = 10 : 1  $\rightarrow$  5 : 1) で精製し、2-ブロモ-N-[2, 4-ビス (エチルチオ) -6-メチル-3-ピリジル] アセトアミド 410 mg (収率 45 %) を淡褐色針状晶で得た。このアミド (105 mg, 0.3 mmol) と 1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン・2-トリフルオロ酢酸塩 (147 mg, 0.3 mmol) のアセトニトリル (8 ml) 溶液に炭酸カリウム (166 mg, 1.2 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25 g、展開溶媒; ヘキサン : アセトン = 3 : 1  $\rightarrow$  クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、得られた粗結晶をアセトン-ヘキサンより再結晶し、目的化合物 140 mg (収率 88 %) を無色結晶として得た。

融点 : 108 - 109°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3433, 3304, 1697, 1500, 1482.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1.32 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.35 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.47 (3H, s),  
2.64-2.70 (4H, m), 2.74-2.81 (4H, m), 2.85 (2H, t, *J* = 6.8 Hz),  
2.93 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.16 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.20 (2H, s),  
3.49 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 6.70 (1H, s), 7.22-7.30 (2H, m),  
7.44 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.53 (1H, br s).

EIMS *m/z* (relative intensity): 531 (*M*<sup>+</sup>), 381 (100).

元素分析: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>として

計算値: C, 56.47; H, 6.25; N, 13.17; S, 18.09.

実測値: C, 56.73; H, 6.23; N, 13.08; S, 18.20.

### 実施例 35

2-[4-[2-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(エチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの製造:

1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩の代わりに1-[2-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩を用いて実施例34と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点: 118 - 119°C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3424, 3350, 1718, 1505.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1.32 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.36 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 2.47 (3H, s),  
2.66-2.70 (4H, m), 2.74-2.78 (4H, m), 2.87 (2H, t, *J* = 6.8 Hz),  
2.93 (2H, q, *J* = 7.4 Hz), 3.15 (2H, q, *J* = 7.4 Hz), 3.19 (2H, s),  
3.52 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.00 (3H, s), 6.70 (1H, s),  
7.34 (1H, dd, *J* = 8.1, 7.8 Hz), 7.77 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz),  
7.88 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 8.53 (1H, br s).



EIMS  $m/z$  (relative intensity): 589 ( $M^+$ ), 380 (100).

元素分析:  $C_{27}H_{35}N_5O_4S_3$ として

計算値: C, 54.99; H, 5.98; N, 11.87; S, 16.31.

実測値: C, 54.98; H, 5.96; N, 11.75; S, 16.26.

### 実施例 36

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミド・2塩酸塩の製造:

ナトリウムイソプロポキシド (2.05 g, 25 mmol) の2-プロパノール (50 ml) 溶液に、氷冷下、2-プロパンチオール (1.90 g, 25 mmol) を滴下し 30 分間攪拌した。氷冷下のまま 2, 4-ジクロロ-6-メチル-3-ニトロピリジン (2.07 g, 10 mmol) の DMF (40 ml) 溶液をゆっくりと滴下した。2 時間攪拌後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、2, 4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ニトロピリジン 2.77 g (収率 97 %) を黄色針状晶として得た。このニトロピリジン (1.08 g, 3.77 mmol) を酢酸 (35 ml) と濃塩酸 (1.6 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下で亜鉛 (2.96 g, 45.25 mmol) を少量ずつ加えた。1 時間攪拌後、反応混合物を濾過し、濾液を炭酸水素ナトリウム水で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 30 : 1  $\rightarrow$  10 : 1) で精製し、3-アミノ-2, 4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチルピリジン 774 mg (収率 80 %) を黄色油状物として得た。

このアミノピリジン (774 mg, 3.02 mmol) の THF (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (336 mg, 3.32 mmol) を加え、次いで氷冷下でブromo酢酸ブromid (732 mg, 3.62 mmol) をゆっくりと滴下し、17 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展

開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝10：1)で精製して*N*-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-ブロモアセトアミド 595 mg (収率 52 %) を無色粉末晶で得た。

以下、*N*-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-ブロモアセトアミドの代わりに*N*-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-ブロモアセトアミドを用いて実施例 24 と同様に反応・処理し、得られた 2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-*N*-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドを 2 塩酸塩とし、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点：159 - 164°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3421, 2965, 1695, 1502, 1454.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1.29-1.35 (12H, m), 2.46 (3H, s), 2.93-3.33 (12H, m),  
3.52 (2H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 3.61 (1H, m), 3.94 (1H, m),  
7.00 (1H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.57-7.63 (2H, m),  
8.16 (1H, s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 559 ( $\text{M}^+$ ), 125 (100).

### 実施例 37

2-[4-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-*N*-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの製造:

実施例 22 に準じて、2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに 2-メルカプトベンズイミダゾールを用いて、1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩を無色粉末晶として得た。

得られた 1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラ

ジン・2トリフルオロ酢酸塩 (160 mg, 0.27 mmol) と *N*-[2, 4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ビリジル]-2-ブロモアセトアミド (100 mg, 0.27 mmol) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に炭酸カリウム (146 mg, 1.08 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 20 : 1) で精製し、得られた結晶をエーテル-ヘキサンから再結晶し、目的化合物 104 mg (収率 70%) を無色粉末晶として得た。  
融点 : 186 - 188°C

$^1\text{R}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3197, 2963, 2816, 1660, 1518, 1491.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.35 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.36 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.47 (3H, s),  
2.83-3.05 (8H, m), 3.07 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.30 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz),  
3.34 (2H, s), 3.51 (1H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 4.04 (1H, sept,  $J = 6.8$  Hz),  
6.76 (1H, s), 7.19-7.23 (2H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 8.34 (1H, br s).

ELMS  $m/z$  (relative intensity): 558 ( $\text{M}^+$ ), 125 (100).

### 実施例 38

2-[4-[2-(ベンゾチアゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジーン-1-イル]-*N*-[2, 4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ビリジル]アセトアミド・2塩酸塩の製造:

2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2-メルカプトベンゾチアゾールを用いて実施例37と同様に反応・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点 : 139 - 142°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3424, 2962, 1690, 1456, 1428.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1.31 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.34 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.45 (3H, s),

3.05-3.37 (10H, m), 3.46-3.52 (2H, m), 3.61 (1H, sept,  $J = 6.6$  Hz),  
3.74 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.93 (1H, sept,  $J = 6.6$  Hz), 6.99 (1H, s),  
7.37 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.86 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz),  
7.96 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.34 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 575 ( $M^+$ ), 125 (100).

### 実施例 39

*N*-[2, 4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-[4-[2-(7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに7-メトキシカルボニル-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例37と同様に反応・処理し、目的化合物を無色アモルファスとして得た。

融点: 60 - 63°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3302, 2960, 1726, 1702, 1482.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.35 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.36 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.46 (3H, s),  
2.62-2.93 (10H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 3.46-3.57 (2H, m),  
3.96-4.06 (2H, m), 4.00 (3H, s), 6.76 (1H, s), 7.35 (1H, m),  
7.76 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz),  
8.50 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 617 ( $M^+$ ), 334 (100).

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3$ として

計算値: C, 56.38; H, 6.36; N, 11.34; S, 15.57.

実測値: C, 56.30; H, 6.25; N, 11.21; S, 15.50.

### 実施例 40

*N*-[2, 4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2

－[4－[2－(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]アセトアミド・2塩酸塩の製造：

2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2-メルカプトオキサゾロ[4,5-b]ピリジンを用いて実施例37と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色粉末晶として得た。

融点：170 - 172°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3416, 2967, 1699, 1615, 1496.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ：

1.31 (6H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.34 (6H, d,  $J = 6.7$  Hz), 2.45 (3H, s),  
3.00-3.38 (10H, m), 3.56-3.65 (3H, m), 3.74 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz),  
3.94 (1H, sept,  $J = 6.7$  Hz), 6.99 (1H, s),  
7.33 (1H, dd,  $J = 8.0, 4.9$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz),  
8.44 (1H, dd,  $J = 4.9, 1.4$  Hz), 9.30 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 560 ( $M^+$ ), 277 (100).

#### 実施例 4 1

2－[4－[3－(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]－*N*－[2,4-ビス(イソプロピルチオ)－6-メチル－3-ピリジル]アセトアミド・2塩酸塩の製造：

1－[3－(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩 (110 mg, 0.22 mmol) と *N*－[2,4-ビス(イソプロピルチオ)－6-メチル－3-ピリジル]－2-ブロモアセトアミド (82 mg, 0.22 mmol) のアセトニトリル (4 ml) 溶液に炭酸カリウム (120 mg, 0.88 mmol) を加え、3時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝20：1) で精製し、得られた2－[4－[3－(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]－*N*－[2,4-ビス(イソプロ

ビルチオ) - 6 - メチル - 3 - ビリジル] アセトアミドを 2 塩酸塩として、目的化合物 71 mg (収率 51%) を無色粉末晶として得た。

融点 : 178 - 181°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3424, 2964, 1691, 1499, 1454.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  :

1.22 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.25 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.17-2.25 (2H, m),  
2.37 (3H, s), 2.83-3.30 (12H, m), 3.38 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz),  
3.51 (1H, sept,  $J = 6.6$  Hz), 3.84 (1H, sept,  $J = 6.6$  Hz),  
6.90 (1H, s), 7.21-7.28 (2H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 8.94 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 573 ( $M^+$ ), 111 (100).

#### 実施例 4 2

2 - [ 4 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル] ピペラジン - 1 - イル] - *N* - ( 2 - メチルチオ - 3 - ビリジル) アセトアミド・2 塩酸塩の製造 :

3 - アミノ - 2 - (メチルチオ) ビリジン (248 mg, 1.77 mmol) の THF (5 ml) 溶液にトリエチルアミン (197 mg, 1.95 mmol) を加え、次いで氷冷下でプロモ酢酸ブロミド (428 mg, 2.12 mmol) の THF (1 ml) 溶液を滴下し、17 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製して *N* - ( 2 - メチルチオ - 3 - ビリジル) - 2 - プロモアセトアミド 104 mg (収率 22 %) を無色粉末晶で得た。

1 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル] ピペラジン・2 トリフルオロ酢酸塩 (190 mg, 0.39 mmol) と *N* - ( 2 - メチルチオ - 3 - ビリジル) - 2 - プロモアセトアミド (101 mg, 0.39 mmol) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に炭酸カリウム (214 mg, 1.55 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無

水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2-メチルチオ-3-ビリジル)アセトアミド 147 mg（収率 74 %）を得た。得られた結晶を2塩酸塩とし、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点：186 - 189°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3424, 2926, 2553, 1702, 1504, 1453.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ :

2.65 (3H, s), 3.26-3.37 (5H, m), 3.60-3.80 (7H, m), 3.79 (2H, s),  
7.31-7.38 (3H, m), 7.55 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.13 (1H, m),  
8.38 (1H, m).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 443 ( $\text{M}^+$ ), 125 (100).

#### 実施例 4 3

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2-メチル-6-メチルチオ-3-ビリジル)アセトアミドの製造:

3-アミノ-2-(メチルチオ)ビリジンの代わりに3-アミノ-2-メチル-6-(メチルチオ)ビリジンを用いて実施例 4 2と同様に反応・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点：116 - 117°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3265, 2944, 1670, 1497, 1453.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

2.49 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.60-2.80 (8H, s), 2.82-2.95 (8H, m),  
3.12-3.24 (2H, m), 3.43-3.57 (2H, m), 7.04 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz),  
7.22-7.32 (2H, m), 7.44 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz),  
8.30 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 9.20 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 457 ( $\text{M}^+$ ), 125 (100).

元素分析 :  $C_{22}H_{27}N_5O_2S_2 \cdot 0.4H_2O$ として

計算値 : C, 56.85; H, 6.03; N, 15.07; S, 13.80.

実測値 : C, 56.94; H, 5.90; N, 14.94; S, 13.65.

#### 実施例 4 4

2 - [ 4 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル ] ピペラジン-1-イル ] - *N* - (6-メチル-2-メチルチオ-3-ビリジル) アセトアミド・2 塩酸塩の製造 :

3-アミノ-2-(メチルチオ)ビリジンの代わりに3-アミノ-6-メチル-2-(メチルチオ)ビリジンを用いて実施例 4 2 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点 : 200 - 203°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3416, 2924, 1698, 1507, 1455.

$^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  :

2.42 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.05-3.13 (4H, m), 3.22-3.30 (4H, m),  
3.38 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 3.49 (2H, s), 3.70 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz),  
6.94 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.25-7.31 (2H, m), 7.52-7.60 (2H, m),  
7.68 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 9.32 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 457 ( $M^+$ ), 125 (100).

#### 実施例 4 5

2 - [ 4 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル ] ピペラジン-1-イル ] - *N* - [ 2, 4-ジメトキシ-6-メチル-3-ビリジル ] アセトアミドの製造 :

3-アミノ-2-(メチルチオ)ビリジンの代わりに3-アミノ-2, 4-ジメトキシ-6-メチルビリジンを用いて実施例 4 2 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点 : 113 - 115°C



IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3326, 2944, 1698, 1600, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

2.42 (3H, s), 2.57-2.97 (10H, m), 3.13-3.22 (2H, m),  
3.45-3.57 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.42 (1H, s),  
7.22-7.31 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.22 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 471 ( $\text{M}^+$ ), 307 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ として

計算値 : C, 58.58; H, 6.20; N, 14.85; S, 6.80.

実測値 : C, 58.54; H, 6.24; N, 14.88; S, 6.79.

#### 実施例 46

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[4,6-ビス(メチルチオ)-5-ピリミジル]アセトアミドの製造:

4,6-ビス(メチルチオ)-5-アミノピリミジン (120 mg, 0.7 mmol) の THF (2 ml) 溶液に室温でトリエチルアミン (78 mg, 0.8 mmol) を加え、次いでプロモ酢酸ブロミド (141 mg, 0.7 mmol) を滴下し、1時間攪拌した。さらに同量のトリエチルアミンとプロモ酢酸ブロミドを加え、1時間攪拌した。反応液を水で希釈しエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 20 g、展開溶媒; ヘキサン : アセトン = 5 : 1) で精製し、N-[4,6-ビス(メチルチオ)-5-ピリミジル]-2-ブロモアセトアミド 78 mg (収率 40 %) を淡黄色結晶として得た。

1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩 (123 mg, 0.25 mmol) のアセトニトリル (3 ml) 溶液に炭酸カリウム (104 mg, 0.75 mmol)、先に得られたアミド (78 mg, 0.25 mmol) を順次加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し

た。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製し、目的化合物 70 mg（収率 57 %）を淡黄色針状晶として得た。

融点：171 - 172°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3441, 3280, 1699, 1528, 1412.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

2.54 (6H, s), 2.63 - 2.80 (8H, m), 2.86 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
3.21 (2H, s), 3.49 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 7.22 - 7.32 (2H, m),  
7.44 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.67 (1H, s), 8.67 (1H, br s).

ELMS  $m/z$  (relative intensity): 489 ( $\text{M}^+-1$ ), 339 (100).

元素分析： $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_3$ として

計算値：C, 51.41; H, 5.34; N, 17.13; S, 19.60.

実測値：C, 51.42; H, 5.45; N, 16.90; S, 19.41.

#### 実施例 47

2 - [4 - [2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル] ビペラジン - 1 - イル] - N - (2, 4, 6 - トリメチル - 3 - ビリジル) アセトアミドの製造:

3 - アミノ - 2 - (メチルチオ) ビリジンの代わりに 3 - アミノ - 2, 4, 6 - トリメチルビリジンを用いて実施例 42 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点：159 - 160°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3262, 2943, 1666, 1500, 1453.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

2.21 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.65-2.80 (8H, m),  
2.89 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.22 (2H, s), 3.51 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz),  
6.94 (1H, s), 7.22-7.31 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.59 (1H, m),  
8.66 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 439 ( $M^+$ ), 163 (100).

元素分析 :  $C_{23}H_{29}N_5O_2S$ として

計算値 : C, 62.33; H, 6.69; N, 15.80; S, 7.24.

実測値 : C, 62.26; H, 6.68; N, 15.62; S, 7.16.

#### 実施例 48

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2,4,6-トリイソプロピルアニリン (219 mg, 1.0 mmol) のクロロホルム (3 ml) 溶液にトリエチルアミン (111 mg, 1.1 mmol) を加え、次いで氷冷下でプロモ酢酸ブロミド (222 mg, 1.1 mmol) をゆっくりと滴下し、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 15 g、展開溶媒; ヘキサン : アセトン = 5 : 1) で精製後、ヘキサン-エーテルから再結晶し、2-ブロモ-N-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)アセトアミド 275 mg (収率 81%) を無色針状晶として得た。

1-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・2-トリフルオロ酢酸塩 (147 mg, 0.3 mmol) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に室温で炭酸カリウム (124 mg, 0.9 mmol)、先に得られたアニリド (102 mg, 0.3 mmol) を順次加え、4時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 12 g、展開溶媒; ヘキサン : アセトン = 5 : 1) で精製し、ヘキサン-アセトンから再結晶し目的化合物 75 mg (収率 48%) を無色針状晶として得た。

融点 : 160 - 163°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3433, 3239, 1666, 1498, 1455.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.21 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.24 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz),  
2.60 - 2.76 (8H, m), 2.84 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
2.89 (1H, sept,  $J = 6.0$  Hz), 2.98 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz),  
3.21 (2H, s), 3.49 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 7.03 (2H, s),  
7.22 - 7.31 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.58 (1H, m),  
8.67 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 522 ( $M^+$ , 100).

元素分析 :  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として

計算値 : C, 68.93; H, 8.10; N, 10.72; S, 6.13.

実測値 : C, 68.89; H, 8.05; N, 10.64; S, 6.11.

#### 実施例 49

2 - [ 4 - [ 2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) エチル ] ピペラジン  
- 1 - イル ] - N - ( 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニル ) アセトアミド  
の製造 :

2 - メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに 2 - メルカプトベンズイミダ  
ゾールを用いて実施例 48 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶とし  
て得た。

融点 : 217 - 218°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3440, 3292, 2959, 1670, 1498.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.22 (12H, d,  $J = 7.1$  Hz), 1.25 (6H, d,  $J = 7.1$  Hz),  
2.74-2.97 (11H, m), 2.99 (2H, sept,  $J = 7.1$  Hz),  
3.24-3.27 (2H, m), 3.35 (2H, s), 7.04 (2H, s), 7.19-7.24 (2H, m),  
7.37 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.43 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 521 ( $M^+$ ), 372 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ として

計算値 : C, 69.06; H, 8.31; N, 13.41; S, 6.14.

実測値 : C, 69.18; H, 8.31; N, 13.16; S, 6.14.

#### 実施例 50

2 - [ 4 - [ 2 - (ベンゾチアゾール - 2 - イルチオ) エチル ] ピペラジン - 1 - イル ] - N - ( 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニル ) アセトアミドの製造 :

2 - メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに 2 - メルカプトベンゾチアゾールを用いて実施例 48 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点 : 117 - 118°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3435, 3263, 1683, 1668, 1493.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.21 (12H, d,  $J = 7.1$  Hz), 2.24 (6H, d,  $J = 7.1$  Hz),  
2.60-2.77 (8H, m), 2.83 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz),  
2.89 (1H, sept,  $J = 7.1$  Hz), 2.98 (2H, sept,  $J = 7.1$  Hz),  
3.22 (2H, s), 3.54 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.03 (2H, s),  
7.29 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.76 (1H, m), 7.85 (1H, m),  
8.56 (1H, br s).

ELMS  $m/z$  (relative intensity): 538 ( $\text{M}^+$ ), 359 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ として

計算値 : C, 66.88; H, 7.86; N, 10.40; S, 11.90.

実測値 : C, 66.65; H, 7.79; N, 10.15; S, 11.79.

#### 実施例 51

2 - [ 4 - [ 2 - (7 - メトキシカルボニルベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル ] ピペラジン - 1 - イル ] - N - ( 2 , 4 , 6 - トリイソプロピル

フェニル) アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに7-メトキシカルボニル-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例48と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点: 153 - 155°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3427, 3248, 1723, 1664, 1501.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.21 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.24 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz),  
2.60-2.74 (8H, m), 2.85 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.86 (1H, sept,  $J = 6.8$  Hz),  
2.98 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.21 (2H, s), 3.51 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
4.00 (3H, s), 7.03 (2H, s), 7.35 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz),  
7.77 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz), 7.88 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz),  
8.56 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 580 ( $M^+$ ), 373 (100).

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ として

計算値: C, 66.18; H, 7.64; N, 9.65; S, 5.58.

実測値: C, 66.27; H, 7.63; N, 9.46; S, 5.52.

## 実施例52

2-[4-[2-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプトオキサゾロ[4,5-b]ピリジンを用いて実施例48と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点: 144 - 145°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3434, 3247, 2959, 1668, 1490.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.21 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.24 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz),  
2.62-2.76 (8H, m), 2.84-2.94 (3H, m), 2.98 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz),  
3.22 (2H, s), 3.56 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 7.03 (2H, s),  
7.19 (1H, dd,  $J = 8.1, 4.9$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz),  
8.46 (1H, dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz), 8.56 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 523 ( $M^+$ ), 372 (100).

元素分析 :  $C_{29}H_{41}N_5O_2S$ として

計算値 : C, 66.51; H, 7.89; N, 13.37; S, 6.12.

実測値 : C, 66.55; H, 7.94; N, 13.21; S, 6.13.

### 実施例 5 3

2 - [ 4 - [ 3 - (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) プロピル ] ビペラジン-1-イル ] - N - ( 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニル ) アセトアミドの製造 :

実施例 2 2 に準じて、1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ビペラジンの代わりに 1 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) ビペラジンを用いて 1 - [ 3 - (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) プロピル ] ビペラジン・2 トリフルオロ酢酸塩を合成し、実施例 4 8 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点 : 125 - 127°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3429, 3234, 2958, 1663, 1503.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  :

1.21 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.24 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz),  
2.04 (2H, quint,  $J = 7.1$  Hz), 2.51-2.56 (6H, m),  
2.72-2.76 (4H, m), 2.89 (1H, sept,  $J = 6.8$  Hz),  
2.98 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.22 (2H, s),  
3.38 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 7.03 (2H, s),  
7.21-7.32 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.59 (1H, m),  
8.58 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 536 ( $M^+$ , 100).

元素分析 :  $C_{31}H_{44}N_4O_2S$ として

計算値 : C, 69.37; H, 8.26; N, 10.44; S, 5.97.

実測値 : C, 69.28; H, 8.28; N, 10.43; S, 5.98.

#### 実施例 5 4

2 - [ 4 - [ 3 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) プロピル ] ピペラジ  
ン - 1 - イル ] - N - ( 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニル ) アセトアミ  
ドの製造 :

2 - メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに 2 - メルカプトベンズイミダ  
ゾールを用いて実施例 5 3 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶とし  
て得た。

融点 : 229 - 231°C (d)

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3433, 3261, 2961, 1654.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  :

1.22 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.25 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz),

2.02 (2H, quint,  $J = 6.5$  Hz ), 2.58-2.68 (6H, m),

2.84-2.92 (5H, m), 2.99 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz),

3.31 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 3.32 (2H, s), 7.04 (2H, s),

7.17-7.24 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.65 (1H, m),

8.50 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 535 ( $M^+$ ), 139 (100).

元素分析 :  $C_{31}H_{45}N_5OS$ として

計算値 : C, 69.49; H, 8.47; N, 13.07; S, 5.98.

実測値 : C, 69.41; H, 8.44; N, 12.82; S, 5.90.

#### 実施例 5 5

2 - [ 4 - [ 3 - (ベンゾチアゾール - 2 - イルチオ) プロピル ] ピペラジン



－１－イル]－N－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）アセトアミドの製造：

２－メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに２－メルカプトベンゾチアゾールを用いて実施例５３と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点：１０７－１０８℃

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3436, 3227, 2956, 1669.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.21 (12H, d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 1.24 (6H, d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ),  
2.03 (2H, quint,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 2.50-2.55 (6H, m),  
2.72-2.76 (4H, m), 2.89 (1H, sept,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ),  
2.99 (2H, sept,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 3.22 (2H, s),  
3.41 (2H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 7.03 (2H, s), 7.29 (1H, m),  
7.41 (1H, m), 7.76 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.59 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 552 ( $\text{M}^+$ ), 385 (100).

元素分析： $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{OS}_2$ として

計算値：C, 67.35; H, 8.02; N, 10.13; S, 11.60.

実測値：C, 67.20; H, 8.08; N, 10.01; S, 11.59.

#### 実施例５６

２－[４－[３－（７－メトキシカルボニルベンゾオキサゾール－２－イルチオ）プロピル]ピペラジン－１－イル]－N－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）アセトアミドの製造：

２－メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに７－メトキシカルボニル－２－メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例５３と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点：１３７－１３９℃

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3433, 3260, 1727, 1661, 1505.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.21 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.24 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz),  
2.06 (2H, quint,  $J = 7.1$  Hz), 2.52-2.57 (6H, m),  
2.73-2.76 (4H, m), 2.89 (1H, sept,  $J = 6.8$  Hz),  
2.99 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.22 (2H, s),  
3.40 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 4.00 (3H, s), 7.03 (2H, s),  
7.35 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz),  
7.88 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz), 8.58 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 594 ( $\text{M}^+$ ), 348 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ として

計算値 : C, 66.64; H, 7.79; N, 9.42; S, 5.39.

実測値 : C, 66.49; H, 7.84; N, 9.12; S, 5.27.

#### 実施例 57

2 - [ 4 - [ 3 - (オキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イルチオ ) プロ  
ピル ] ビペラジン - 1 - イル ] - N - ( 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニ  
ル ) アセトアミドの製造 :

2 - メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに 2 - メルカプトオキサゾロ  
[ 4 , 5 - b ] ピリジンを用いて実施例 53 と同様に反応・処理し、目的化合  
物を無色結晶として得た。

融点 : 156 - 157°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3433, 3248, 2958, 1662, 1496.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.21 (12H, d,  $J = 7.1$  Hz), 1.24 (6H, d,  $J = 7.1$  Hz),  
2.08 (2H, quint,  $J = 7.1$  Hz), 2.50-2.56 (6H, m),  
2.72-2.76 (4H, m), 2.89 (1H, sept,  $J = 7.1$  Hz),  
2.99 (2H, sept,  $J = 7.1$  Hz), 3.22 (2H, s),  
3.43 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 7.03 (2H, s),

7.18 (1H, dd,  $J = 8.1, 5.1$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz),  
8.45 (1H, dd,  $J = 5.1, 1.5$  Hz), 8.59 (1H, br s).

ELMS  $m/z$  (relative intensity): 537 ( $M^+$ ), 139 (100).

元素分析 :  $C_{23}H_{23}N_5O_2S$ として

計算値 : C, 67.01; H, 8.06; N, 13.02; S, 5.96.

実測値 : C, 67.13; H, 8.12; N, 12.88; S, 6.02.

#### 実施例 58

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル)アセトアミドの製造:

濃硫酸 (100 ml) に氷冷下で 2-ブロモ-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド (5.96 g, 20 mmol) を溶解し、濃硫酸 (10 ml) に溶解した発煙硝酸 (1.51 g, 24 mmol) を滴下し 10 分間攪拌した。反応液を氷水に加え、析出物を濾取し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をアセトンとヘキサンから再結晶し、2-ブロモ-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル)アセトアミド 6.52 g (収率 95%) を淡黄色針状晶として得た。

以下、2-ブロモ-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの代わりに 2-ブロモ-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル)アセトアミドを用いて実施例 1 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点 : 143 - 145°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3432, 3293, 1663, 1527, 1496.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :

1.21 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.33 (6H, d,  $J = 7.2$  Hz),  
2.63-2.70 (4H, m), 2.74-2.78 (4H, m), 2.85 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
2.99 (1H, sept,  $J = 6.9$  Hz), 3.23 (2H, s), 3.25 (1H, sept,  $J = 7.2$  Hz),

3.49 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.30 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz),  
7.44 (1H, m), 7.48 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.59 (1H, m), 8.81 (1H, br s).  
EIMS  $m/z$  (relative intensity): 525 ( $M^+$ ), 375 (100).

元素分析 :  $C_{27}H_{35}N_5O_4S$ として

計算値 : C, 61.69; H, 6.71; N, 13.32; S, 6.10.

実測値 : C, 61.62; H, 6.70; N, 13.15; S, 6.14.

#### 実施例 59

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ジメチルアミノフェニル)アセトアミドの製造:

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル)アセトアミド (3.36 g, 6.4 mmol) の酢酸 (35 ml) 溶液に氷冷下で亜鉛 (8.37 g, 128 mmol) を加え、室温で5分間攪拌する。この反応液を酢酸エチルで希釈後、セライトを用いて濾過し、濾液を濃縮した。この残渣を水で希釈後、炭酸カリウムでpH 10にし、塩化メチレンで抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄、炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた粗結晶をアセトン-ヘキサンより再結晶し、2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(3-アミノ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド 2.90 g (収率 91%) を無色針状晶として得た。

このアセトアミド (248 mg, 0.5 mmol) のアセトニトリル (2 ml) 溶液に室温で37%ホルムアルデヒド水溶液 (405 mg, 5.0 mmol) のアセトニトリル (1 ml) 溶液、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム (126 mg, 2.0 mmol) のアセトニトリル (2 ml) 溶液、酢酸 (0.1 ml) を順次加え、1時間攪拌した。反応液を濃縮し、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、

得られた粗結晶をアセトン-ヘキサンより再結晶し、目的化合物 100 mg (収率 38%) を無色針状晶として得た。

融点 : 159 - 161°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3432, 3302, 2936, 1667, 1500.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.18 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.30 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.61 (6H, s),  
2.63-2.67 (4H, m), 2.74-2.78 (4H, m), 2.85 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
2.92 (1H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.21 (2H, s), 3.49 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
3.77 (1H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 7.16 (2H, s), 7.21-7.30 (2H, m),  
7.44 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.74 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 523 ( $\text{M}^+$ ), 323 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ として

計算値 : C, 66.51; H, 7.89; N, 13.37; S, 6.12.

実測値 : C, 66.28; H, 7.95; N, 13.35; S, 6.11.

#### 実施例 60

2 - [ 4 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] - *N* - [ 2, 6 - ジイソプロピル-3 - (メチルチオ) フェニル] アセトアミドの製造 :

*N* - [ 3 - アミノ-2, 6 - ジイソプロピルフェニル] - 2 - [ 4 - (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] アセトアミド (500 mg) のジメチルジスルフィド (10 ml) 溶液に 110°C で加温攪拌下、亜硝酸イソアミル (1 ml) をゆっくりと滴下し、同温度で 20 分間攪拌した。反応液を放冷後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、*N* - [ 2, 6 - ジイソプロピル-3 - (メチルチオ) フェニル] - 2 - [ 4 - (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] アセトアミド 370 mg (収率 68%) を得た。

以下、*N* - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 2 - [ 4 - (2-ヒドロ

キシエチル) ピペラジン-1-イル] アセトアミドの代わりに N-[2, 6-ジイソプロビル-3-(メチルチオ) フェニル]-2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] アセトアミドを用いて実施例 1 と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色粉末晶として得た。

融点 : 148 - 150°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3286, 2960, 2817, 1664, 1499, 1455.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.12-1.27 (6H, m), 1.28-1.44 (6H, m), 2.43 (3H, s),  
2.59-2.79 (9H, m), 2.81-2.88 (2H, m), 2.92 (1H, sept,  $J = 6.8$  Hz),  
3.21 (2H, s), 3.49 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 7.16-7.30 (4H, m),  
7.43 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz),  
8.73 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 526 ( $\text{M}^+$ ), 56 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 62.98; H, 7.32; N, 10.49.

実測値 : C, 62.79; H, 7.32; N, 10.76.

#### 実施例 6 1

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル]-N-(2, 6-ジイソプロビル-3-ヒドロキシフェニル) アセトアミドの製造 :

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル]-N-(3-アミノ-2, 6-ジイソプロビルフェニル) アセトアミド (198 mg, 0.4 mmol) を 6% 硫酸水 (3.4 ml) に溶解し、0°C で亜硝酸ナトリウム (35 mg, 0.5 mmol) の水溶液 (0.8 ml) を加え、その温度で 30 分間攪拌した。この反応液を外温 140°C で加熱攪拌した沸騰水 (40 ml) にゆっくりと滴下した。滴下 10 分後、反応液を放冷し、炭酸水素ナトリウムで中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：飽和アンモニアメタノール＝20：1）で精製し、目的化合物 178 mg（収率 89 %）を得、エタノールとヘキサンから再結晶し、無色針状晶として得た。

融点：96 - 98°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3282, 2958, 1667, 1499, 1454.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.16 (6H, d,  $J = 7.1$  Hz), 1.34 (6H, d,  $J = 7.1$  Hz),  
2.60-2.78 (8H, m), 2.84 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
2.89 (2H, sept,  $J = 7.1$  Hz), 3.14 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
3.20 (2H, s), 3.49 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 5.31 (1H, br s),  
6.65 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz),  
7.24 (1H, td,  $J = 8.5, 1.4$  Hz), 7.28 (1H, td,  $J = 8.5, 1.4$  Hz),  
7.43 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.4$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.4$  Hz),  
8.70 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 496 ( $\text{M}^+$ ), 125 (100).

元素分析： $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として

計算値：C, 65.29; H, 7.31; N, 11.28; S, 6.46.

実測値：C, 64.65; H, 7.32; N, 11.16; S, 6.36.

## 実施例 6 2

2 - [4 - [2 - (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] - N - (2, 6-ジイソプロピル-3-メシロキシフェニル) アセトアミドの製造:

2 - [4 - [2 - (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] - N - (2, 6-ジイソプロピル-3-ヒドロキシフェニル) アセトアミド (149 mg, 0.3 mmol) とトリエチルアミン (91 mg, 0.9 mmol) の THF (2 ml) 溶液に、氷冷下、塩化メタンスルホニル (103 mg, 0.9 mmol)

を加え30 分間攪拌した。さらにトリエチルアミン (46 mg, 0.45 mmol) 及び塩化メタンスルホニル (52 mg, 0.45 mmol) を加え20 分間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 20 g、展開溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、得られた粗結晶をアセトンとヘキサンから再結晶し、目的化合物を 120 mg (収率 70%) を無色結晶として得た。

融点 : 164 - 166°C (d.)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3433, 3273, 1668, 1450, 1455.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.19 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.33 (6H, d,  $J = 7.3$  Hz),  
2.65-2.81 (8H, m), 2.86-2.90 (2H, m), 2.94 (1H, sept,  $J = 6.8$  Hz),  
3.22 (5H, s), 3.34 (1H, sept,  $J = 7.3$  Hz), 3.51 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz),  
7.21 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.23-7.31 (2H, m), 7.39 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz),  
7.44 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.72 (1H, br s).

ELMS  $m/z$  (relative intensity): 574 ( $\text{M}^+$ ), 410 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 58.15; H, 6.69; N, 9.69; S, 11.09.

実測値 : C, 58.18; H, 6.63; N, 9.74; S, 11.05.

### 実施例 6 3

2 - [ 4 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] -N-(2, 6-ジイソプロピル-3-アセチルオキシフェニル) アセトアミドの製造 :

2 - [ 4 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] -N-(2, 6-ジイソプロピル-3-ヒドロキシフェニル) アセトアミド (176 mg, 0.354 mmol) のピリジン (1 ml) 溶液に無水酢酸 (2 ml) を加え、室温で90 分間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水で中和



し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 20 g、展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝30：1 → 20：1）で精製し、得られた粗結晶をアセトンとヘキサンから再結晶し、目的化合物を 140 mg（収率 73%）を無色針状晶として得た。

融点：129 - 131°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3436, 3291, 1760, 1665, 1499.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.20 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.26 (6H, d,  $J = 7.1$  Hz), 2.32 (3H, s),  
2.64-2.81 (8H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 2.95 (1H, sept,  $J = 6.8$  Hz),  
3.11 (1H, sept,  $J = 7.1$  Hz), 3.22 (2H, s), 3.51 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz),  
6.98 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.23-7.33 (2H, m),  
7.44 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.60 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 538 ( $\text{M}^+$ ), 388 (100).

元素分析： $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 64.02; H, 7.15; N, 10.30; S, 5.89.

実測値：C, 63.64; H, 7.10; N, 10.23; S, 5.92.

#### 実施例 6 4

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-メトキシフェニル)アセトアミド・2塩酸塩の製造:

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ヒドロキシフェニル)アセトアミド (200 mg, 0.40 mmol) の DMF (2 ml) 溶液に水素化ナトリウム (21 mg, 0.48 mmol) を加え、40°C で 10 分間攪拌後、ヨードメタン (68 mg, 0.48 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を

留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製し、2-〔4-〔2-（ベンゾオキサゾール-2-イルチオ）エチル〕ピペラジン-1-イル〕-N-（2,6-ジイソプロピル-3-メトキシフェニル）アセトアミド 47 mg（収率 23%）を得た。これを2塩酸塩として再結晶し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点：218 - 222°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3432, 2963, 1669, 1506, 1454.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ :

1.17 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.29 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz),  
2.96 (1H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.17 (1H, sept,  $J = 6.8$  Hz),  
3.47-3.64 (10H, m), 3.67-3.75 (2H, m), 3.81 (3H, s),  
4.11 (2H, s), 6.97 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz),  
7.28-7.37 (2H, m), 7.53-7.63 (2H, m).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 510 ( $\text{M}^+$ ), 360 (100).

元素分析： $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 56.58; H, 6.99; N, 9.43; Cl, 11.93.

実測値：C, 56.88; H, 6.94; N, 9.47; Cl, 11.64.

#### 実施例 65

2-〔4-〔2-（ベンゾオキサゾール-2-イルチオ）エチル〕ピペラジン-1-イル〕-N-〔2,6-ジイソプロピル-3-（2-エトキシエチルオキシ）フェニル〕アセトアミドの製造：

2-〔4-〔2-（ベンゾオキサゾール-2-イルチオ）エチル〕ピペラジン-1-イル〕-N-（2,6-ジイソプロピル-3-ヒドロキシフェニル）アセトアミド（150 mg, 0.30 mmol）のアセトニトリル（3 ml）溶液に2-ブロモエチルエチルエーテル（2 ml）とフッ化カリウム-アルミナ担持触媒（40 wt%, 225 mg, 1.51 mmol）を加え、41時間攪拌した。触媒を濾別後、濾液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：アンモニア飽和メタノール＝20：1）で精製し、粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、目的化合物 120 mg（収率 70%）を無色粉末晶として得た。

融点：100 - 103°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3282, 2960, 1661, 1498, 1454.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.17 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.23 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz),  
1.32 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.62-2.79 (8H, m),  
2.86 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 2.93 (1H, sept,  $J = 6.9$  Hz),  
3.19 (1H, sept,  $J = 6.9$  Hz), 3.21 (2H, s), 3.50 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz),  
3.59 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 3.81 (2H, t,  $J = 5.1$  Hz),  
4.09 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 6.83 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz),  
7.09 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.22-7.30 (2H, m),  
7.43 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.56 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 568 ( $\text{M}^+$ ), 276 (100).

元素分析： $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ として

計算値：C, 65.46; H, 7.80; N, 9.85; S, 5.64.

実測値：C, 65.16; H, 7.75; N, 9.81; S, 5.70.

#### 実施例 6 6

2- [4- [2- (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] -N- (2, 6-ジイソプロピル-3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル) アセトアミドの製造：

2- [4- [2- (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] -N- (2, 6-ジイソプロピル-3-ヒドロキシフェニル) アセトアミド (107 mg, 0.22 mmol) のアセトニトリル (3 ml) 溶液に氷冷下、硝酸アセチル (145 mg, 0.75 mmol) を加え10分間攪拌した。反応液を水で

希釈し、炭酸水素ナトリウム水を加え、アルカリ性とした後、クロロホルムで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し、得られた粗結晶をクロロホルム-酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、目的化合物 60 mg（収率 51%）を黄色粉末晶として得た。

融点：139 - 141°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3256, 2962, 1690, 1480, 1454.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.21 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.38 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz),  
2.63-2.73 (4H, m), 2.73-2.79 (4H, m), 2.87 (4H, t,  $J = 6.9$  Hz),  
2.92 (1H, sept,  $J = 7.0$  Hz), 3.20 (1H, sept,  $J = 7.0$  Hz),  
3.22 (2H, s), 3.50 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 7.23-7.32 (2H, m),  
7.44 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.83 (1H, br s),  
11.10 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 541 ( $\text{M}^+$ ), 377 (100).

元素分析： $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ として

計算値：C, 59.87; H, 6.51; N, 12.93; S, 5.92.

実測値：C, 59.81; H, 6.64; N, 12.94; S, 5.84.

#### 実施例 67

2-[4-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]-*N*-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル)アセトアミドの製造:

1-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン・2トリフルオロ酢酸塩 (206 mg, 0.41 mmol) と *N*-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル)-2-ブロモアセトアミド (140 mg, 0.41 mmol) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に炭酸カリウム (226 mg, 1.63 mmol) を加え、

2時間撈拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗結晶をクロロホルムと酢酸エチルーヘキサンから再結晶し、目的化合物 179 mg (収率 81%)を無色粉末晶として得た。

融点 : 156 - 158°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3277, 2936, 1665, 1499, 1455.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.21 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.32 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz),  
2.05 (2H, quint,  $J = 6.9$  Hz), 2.51-2.62 (4H, m),  
2.55 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 2.73-2.79 (4H, m),  
2.99 (1H, sept,  $J = 6.9$  Hz), 3.24 (2H, s),  
3.25 (1H, sept,  $J = 6.9$  Hz), 3.38 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz),  
7.24-7.31 (2H, m), 7.30 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.43 (1H, m),  
7.47 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.58 (1H, m), 8.83 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 539 ( $M^+$ ), 193 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ として

計算値 : C, 62.31; H, 6.91; N, 12.98.

実測値 : C, 62.23; H, 6.94; N, 12.85.

#### 実施例 6 8

2 - [ 4 - [ 3 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) プロピル ] ピペラジン - 1 - イル ] - *N* - [ 2 , 6 - ジイソプロピル - 3 - (メチルチオ) フェニル ] アセトアミドの製造 :

*N* - [ 3 - アミノ - 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ] - 2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] アセトアミドの代わりに *N* - [ 3 - アミノ - 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ] - 2 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) ピペラジン - 1 - イル ] アセトアミドを用いて実施例 6 0 と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色粉末晶として得た。

融点 : 126 - 127°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3271, 2961, 1662, 1499, 1454.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.13-1.22 (6H, m), 1.30-1.39 (6H, m), 2.04 (2H, quint,  $J = 6.9$  Hz),  
2.43 (3H, s), 2.51-2.57 (4H, m), 2.54 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz),  
2.72-2.80 (5H, m), 2.93 (1H, sept,  $J = 6.9$  Hz), 3.21 (2H, s),  
3.38 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 7.16-7.31 (4H, m), 7.43 (1H, m),  
7.59 (1H, m), 8.76 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 540 ( $\text{M}^+$ ), 70 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ として

計算値 : C, 64.41; H, 7.46; N, 10.36.

実測値 : C, 64.46; H, 7.48; N, 10.55.

#### 実施例 6 9

2 - [ 4 - [ 3 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) プロピル ] ピペラジン - 1 - イル ] - *N* - ( 2 , 6 - ジイソプロピル - 3 - ヒドロキシフェニル )  
アセトアミドの製造 :

2 - [ 4 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル ] ピペラジン - 1 - イル ] - *N* - ( 2 , 6 - ジイソプロピル - 3 - ニトロフェニル ) アセトアミドの代わりに 2 - [ 4 - [ 3 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) プロピル ] ピペラジン - 1 - イル ] - *N* - ( 2 , 6 - ジイソプロピル - 3 - ニトロフェニル ) アセトアミドを用いて実施例 6 1 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点 : 176 - 178°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3263, 2960, 1665, 1496, 1454.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.16 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.34 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz),  
2.05 (2H, quint,  $J = 6.9$  Hz), 2.51-2.60 (4H, m),

2.54 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 2.70-2.77 (4H, m),  
2.91 (1H, sept,  $J = 6.9$  Hz), 3.16 (1H, sept,  $J = 6.9$  Hz),  
3.21 (2H, s), 3.38 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 4.80 (1H, br s),  
6.66 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz),  
7.22-7.30 (2H, m), 7.43 (1H, m), 7.59 (1H, m),  
8.60 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 510 ( $M^+$ ), 70 (100).

元素分析 :  $C_{28}H_{38}N_4O_3S$ として

計算値 : C, 65.85; H, 7.50; N, 10.97.

実測値 : C, 65.66; H, 7.52; N, 10.80.

#### 実施例 70

2-[4-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]-*N*-(2,6-ジイソプロピル-3-メトキシフェニル)アセトアミドの製造:

2-[4-[3-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]-*N*-(2,6-ジイソプロピル-3-ヒドロキシフェニル)アセトアミド (150 mg, 0.29 mmol) をメタノール (2 ml) とアセトニトリル (3 ml) に溶解し、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (227 mg, 1.76 mmol) とトリメチルシリルジアゾメタン-ヘキサン溶液 (2.0 M, 0.88 ml, 1.76 mmol) を加え 14 時間攪拌した。反応液を濃縮し、炭酸水素ナトリウム水を加えアルカリ性とし酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: アセトン = 7:3) で精製し、得られた粗結晶を酢酸エチルとヘキサンから再結晶し、目的化合物 31 mg (収率 20%) を無色粉末晶として得た。

融点 : 105 - 107°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3289, 2959, 1663, 1501, 1454.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.17 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.29 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz),  
2.04 (2H, quint,  $J = 6.9$  Hz), 2.51-2.59 (4H, m),  
2.54 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 2.71-2.78 (4H, m),  
2.92 (1H, sept,  $J = 6.9$  Hz), 3.19 (1H, sept,  $J = 6.9$  Hz),  
3.21 (2H, s), 3.38 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.80 (3H, s),  
6.84 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz),  
7.22-7.31 (2H, m), 7.43 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.60 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 524 ( $\text{M}^+$ ), 290 (100).

#### 実施例 7 1

2 - [ 4 - [ 3 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) プロピル ] ピペラジ  
ン - 1 - イル ] - *N* - [ 2 , 6 - ジイソプロピル - 3 - ( 2 - エトキシエチル  
オキシ ) フェニル ] アセトアミドの製造 :

*N* - ( 2 , 6 - ジイソプロピル - 3 - ヒドロキシフェニル ) - 2 - [ 4 -  
( 3 - ヒドロキシプロピル ) ピペラジン - 1 - イル ] アセトアミド ( 180 mg,  
0.61 mmol ) の DMF ( 3 ml ) 溶液に 2 - ブロモエチルエチルエーテル ( 2 ml )  
とフッ化カリウム - アルミナ担持触媒 ( 40 wt% , 355 mg , 2.39 mmol ) を加え、  
50 °C で 3 時間攪拌した。触媒を濾別後、濾液を水で希釈し酢酸エチルで抽出  
した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留  
去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ; クロロホル  
ム : メタノール = 20 : 1 ) で精製し、*N* - ( 2 , 6 - ジイソプロピル - 3 -  
( 2 - エトキシエチルオキシ ) フェニル ) - 2 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシプロ  
ピル ) ピペラジン - 1 - イル ] アセトアミド 90 mg ( 収率 42% ) を無色粉末晶  
として得た。

以下、*N* - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) - 2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロ  
キシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] アセトアミドの代わりに *N* - ( 2 , 6 -  
ジイソプロピル - 3 - ( 2 - エトキシエチルオキシ ) フェニル ) - 2 - [ 4 -



(3-ヒドロキシプロピル) ピペラジン-1-イル] アセトアミドを用いて実施例 1 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点 : 99 - 100°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3267, 2962, 1664, 1501, 1455.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.17 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.23 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz),  
1.32 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.04 (2H, quint,  $J = 6.9$  Hz),  
2.51-2.59 (4H, m), 2.54 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 2.70-2.77 (4H, m),  
2.91 (1H, sept,  $J = 6.9$  Hz), 3.16 (1H, sept,  $J = 6.9$  Hz),  
3.21 (2H, s), 3.38 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.59 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz),  
3.81 (2H, t,  $J = 5.1$  Hz), 4.09 (2H, t,  $J = 5.1$  Hz),  
6.83 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz),  
7.22-7.31 (2H, m), 7.43 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.59 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 582 ( $\text{M}^+$ ), 139 (100).

## 実施例 7 2

2- [4- [2- (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] -N- (2, 6-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル) アセトアミドの製造 :

炭酸ナトリウム (51 mg, 0.5 mmol) の水 (1 ml) 溶液にスルファニル酸 (167 mg, 1.0 mmol) を加え、加熱溶解後、氷冷下で亜硝酸ナトリウム (73 mg, 1.1 mmol) を加え、濃塩酸 (0.25 ml) を滴下し無色の懸濁液を調製した。

水酸化ナトリウム (212 mg, 5.5 mmol) の水 (1.2 ml) 溶液に 3, 5-ジイソプロピルフェノール (172 mg, 1.0 mmol) を加え、加熱溶解後、氷冷下で先に調製した懸濁液をゆっくりと滴下し、室温で2時間攪拌した。50°Cでヒドロサルファイトナトリウムを反応液の赤色がほぼ消失するまで加え、80°Cで2時間攪拌した。反応混合物を放冷後、析出物を濾取し、減圧下で加熱乾燥し、4-アミノ-3, 5-ジイソプロピルフェノール 107 mg (収率 58 %) を

紫色針状晶として得た。

以下、2, 4, 6-トリイソプロピルアニリンの代わりに4-アミノ-3, 5-ジイソプロピルフェノールを用いて実施例48と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 162 - 164°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3307, 2961, 1665, 1499, 1455.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.17 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.60 - 2.76 (8H, m), 2.85 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.93 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.20 (2H, s), 3.49 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 5.59 (1H, br s), 6.62 (2H, s), 7.22 - 7.31 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.47 (1H, br s).

ELMS  $m/z$  (relative intensity): 496 ( $\text{M}^+$ ), 97 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として

計算値 : C, 65.29; H, 7.31; N, 11.28; S, 6.46.

実測値 : C, 65.35; H, 7.42; N, 11.12; S, 6.41.

### 実施例73

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(4-アセトキシ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2, 6-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド (149 mg, 0.3 mmol) のピリジン (1 ml) 溶液に氷冷下で無水酢酸 (2 ml) を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 20:1) で精製し、目的化合物 166 mg (収率 100%) を無色針状晶として得た。

融点 : 126 - 129°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3440, 3275, 1762, 1664, 1498.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.20 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.30 (3H, s), 2.60 - 2.78 (8H, m),  
2.86 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.99 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.22 (2H, s),  
3.49 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 6.89 (2H, s), 7.22 - 7.31 (2H, m),  
7.44 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.60 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 538 ( $\text{M}^+$ ), 276 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 64.23; H, 7.14; N, 10.33.

実測値 : C, 64.22; H, 7.08; N, 10.27.

#### 実施例 7 4

2 - [4 - [2 - (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] - N - (2, 6-ジイソプロピル-4-メシルオキシフェニル) アセトアミドの製造 :

2 - [4 - [2 - (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] - N - (2, 6-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル) アセトアミド (50 mg, 0.1 mmol) の THF (1 ml) 溶液にトリエチルアミン (30 mg, 0.3 mmol) を加え、次いで氷冷下で塩化メタンスルホン (34 mg, 0.3 mmol) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 19 : 1) で精製し、目的化合物 47 mg (収率 82 %) を無色針状晶として得た。

融点 : 115 - 117°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3436, 3222, 1666, 1497, 1367.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.21 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.60 - 2.77 (8H, m),  
2.85 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.00 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz),  
3.14 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.49 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 7.08 (2H, s),  
7.22 - 7.31 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.59 (1H, m),  
8.63 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 574 ( $M^+$ ), 125 (100).

元素分析 :  $C_{28}H_{38}N_4O_5S_2 \cdot 0.3H_2O$ として

計算値 : C, 57.97; H, 6.71; N, 9.66.

実測値 : C, 58.06; H, 6.63; N, 9.56.

#### 実施例 7 5

2 - [ 4 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル ] ビペラジン - 1 - イル ] - N - ( 2 , 6 - ジイソプロピル - 4 - メトキシフェニル ) アセトアミドの製造 :

2 - [ 4 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル ] ビペラジン - 1 - イル ] - N - ( 2 , 6 - ジイソプロピル - 4 - ヒドロキシフェニル ) アセトアミド ( 99 mg, 0.2 mmol ) の DMF ( 2 ml ) 溶液に水素化ナトリウム ( 7 mg, 0.3 mmol ) を加え、 60 °C で 10 分間加熱した後、室温でヨードメタン ( 43 mg, 0.3 mmol ) を滴下し、 30 分間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー ( 展開溶媒 ; ヘキサン : アセトン = 5 : 3 ) で精製し、目的化合物 44 mg ( 収率 43 % ) を無色針状晶として得た。

融点 : 115 - 117 °C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3432, 3238, 1662, 1500, 1455.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  :

1.20 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.60 - 2.78 (8H, m),  
2.86 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),

2.97 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.21 (2H, s), 3.50 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
3.81 (3H, s), 6.71 (2H, s), 7.22 - 7.31 (2H, m), 7.44 (1H, m),  
7.58 (1H, m), 8.45 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 510 ( $M^+$ ), 276 (100).

元素分析 :  $C_{28}H_{38}N_4O_3S$ として

計算値 : C, 65.85; H, 7.50; N, 10.97; S, 6.28.

実測値 : C, 65.80; H, 7.63; N, 10.71; S, 6.05.

#### 実施例 7 6

2 - [ 4 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル ] ピペラジン -  
1 - イル ] - N - ( 4 - ジエトキシホスホリルオキシ - 2 , 6 - ジイソプロピル  
フェニル ) アセトアミドの製造 :

ヨードメタンの代わりに塩化ジエチルリン酸を用いて実施例 7 5 と同様に反  
応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 108 - 109°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3440, 3276, 1673, 1497, 1455.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  :

1.19 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.36 (6H, m), 2.60 - 2.78 (8H, m),  
2.85 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.97 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz),  
3.21 (2H, s), 3.49 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 4.22 (4H, m),  
7.02 (2H, s), 7.22 - 7.31 (2H, m), 7.44 (1H, m),  
7.58 (1H, m), 8.53 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 632 ( $M^+$ ), 482 (100).

元素分析 :  $C_{31}H_{45}N_4O_6PS$ として

計算値 : C, 58.84; H, 7.17; N, 8.85.

実測値 : C, 59.00; H, 7.22; N, 8.79.

#### 実施例 7 7

2 - [ 4 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル ] ビペラジン-1-イル ] - N - ( 2 , 6 - ジイソプロピル-4-エトキシカルボニルメチルオキシフェニル ) アセトアミドの製造 :

ヨードメタンの代わりにプロモ酢酸エチルを用いて実施例 7 5 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 118 - 120°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3330, 2939, 1766, 1662, 1499.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.18 (12H, d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ),  
2.60 - 2.78 (8H, m), 2.84 (2H, t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ),  
2.97 (2H, sept,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 3.20 (2H, s),  
3.49 (2H, t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 4.29 (2H, q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ),  
4.61 (2H, s), 6.73 (2H, s), 7.22 - 7.31 (2H, m),  
7.44 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.48 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 582 ( $\text{M}^-$ ), 363 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ として

計算値 : C, 63.89; H, 7.26; N, 9.61; S, 5.50.

実測値 : C, 63.94; H, 7.33; N, 9.57; S, 5.54.

#### 実施例 7 8

2 - [ 4 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル ] ビペラジン-1-イル ] - N - [ 2 , 6 - ジイソプロピル-4- ( 2 - エトキシエチル ) オキシフェニル ] アセトアミドの製造 :

ヨードメタンの代わりにクロロエチルエチルエーテルを用いて実施例 7 5 と同様に反応・処理して目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 92 - 95°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3429, 3296, 1664, 1501, 1455.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.18 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.25 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz),  
2.60 - 2.78 (8H, m), 2.85 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
2.96 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.20 (2H, s), 3.49 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
3.61 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 3.79 (2H, t,  $J = 5.5$  Hz),  
4.13 (2H, t,  $J = 5.5$  Hz), 6.74 (2H, s), 7.22 - 7.31 (2H, m),  
7.44 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.46 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 568 ( $M^+$ ), 405 (100).

元素分析 :  $C_{31}H_{44}N_4O_4S$ として

計算値 : C, 65.46; H, 7.80; N, 9.85; S, 5.64.

実測値 : C, 65.42; H, 7.75; N, 9.73; S, 5.68.

#### 実施例 7 9

N - [ 2 - [ 4 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル ] ビペラジン - 1 - イル ] エチル ] - N' - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) 尿素の製造 :

1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ビペラジン ( 2.60 g, 20 mmol ) のアセトニトリル ( 35 ml ) 溶液に、炭酸カリウム ( 3.04 mg, 22 mmol ) を加え、氷冷下でクロロアセトニトリルを ( 1.51 g, 20 mmol ) を滴下した。室温で 30 分間攪拌後、45 °C で 30 分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( シリカゲル 100g, 展開溶媒 ; クロロホルム : アンモニア飽和メタノール = 20 : 1  $\rightarrow$  10 : 1 ) で精製し、4 - (シアノメチル) ビペラジン - 1 - エタノール 3.20 g (収率 95%) を得た。

水素化リチウムアルミニウム THF 溶液 ( 20 ml, 20 mmol ) にアルゴン気流下、4 - (シアノメチル) ビペラジン - 1 - エタノール ( 1.69 g, 10 mmol ) の THF ( 20 ml ) 溶液を氷冷下に加え室温で 5 分間攪拌後、90 分間加熱還流した。この反応液を放冷後、氷冷下でエタノールで希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で 15 分間攪拌した。セライトを用いて濾過し、濾液を減圧下濃縮し、4 - (アミノメチル) ビペラジン - 1 - エタノールを得た。

4 - (アミノメチル) ピペラジン - 1 - エタノールのクロロホルム (20 ml) 溶液に、室温で、イソシアン酸 2, 6 - ジイソプロピルフェニル (2.03 g, 10 mmol) のクロロホルム (20 ml) 溶液を滴下し、5 分間攪拌する。この反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル 100g, 展開溶媒 ; クロロホルム → クロロホルム : アンモニア飽和メタノール = 20 : 1) で精製し N - [2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピペラジン - 1 - イル] エチル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) 尿素を 2.03 g (収率 54%) で得た。

以下、N - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] アセトアミドの代わりに N - [2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピペラジン - 1 - イル] エチル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) 尿素を用いて実施例 1 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 152 - 153°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3345, 3276, 1633, 1500.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.19 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.22-2.38 (10H, m),  
2.70 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.25 (2H, q,  $J = 5.6$  Hz),  
3.30 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.41 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz),  
4.90 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 5.68 (1H, br s), 7.19-7.35 (5H, m),  
7.43 (1H, m), 7.59 (1H, m).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 509 ( $\text{M}^+$ ), 227 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ として

計算値 : C, 65.98; H, 7.71; N, 13.74; S, 6.29.

実測値 : C, 65.98; H, 7.63; N, 13.60; S, 6.24.

#### 実施例 80

N - [2 - [4 - [2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) エチル] ピペラ



ジン-1-イル] エチル] -N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) 尿素の製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプトベンズイミダゾールを用いて実施例79と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点: 120 - 122°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3329, 3280, 1632, 1567.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.20 (12H, d,  $J = 6.1$  Hz), 2.49-2.53 (10H, m), 2.86-2.89 (2H, m),  
3.11-3.15 (2H, m), 3.24-3.39 (4H, m), 4.81 (1H, t,  $J = 5.0$  Hz),  
5.70 (1H, br s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz),  
7.23 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J = 8.6, 6.8$  Hz),  
7.43-7.56 (2H, m).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 508 ( $\text{M}^+$ ), 156 (100).

元素分析:  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ として

計算値: C, 66.11; H, 7.92; N, 16.52; S, 6.30.

実測値: C, 65.87; H, 8.02; N, 16.32; S, 6.26.

#### 実施例 81

N-[2-[4-[2-(ベンゾチアゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] エチル] -N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) 尿素の製造:

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプトベンゾチアゾールを用いて実施例79と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点: 147 - 149°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3327, 3260, 1632, 1567.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.18 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.25-2.38 (10H, m),  
2.70 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 3.25 (2H, q,  $J = 5.9$  Hz),  
3.30 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.46 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz),  
4.91 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 5.67 (1H, br.s), 7.20 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz),  
7.20 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.26-7.34 (2H, m),  
7.42 (1H, td,  $J = 8.1, 0.8$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.1, 0.8$  Hz),  
7.86 (1H, dd,  $J = 8.1, 0.8$  Hz).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 525 ( $M^+$ ), 293 (100).

元素分析 :  $C_{28}H_{39}N_5OS_2$ として

計算値 : C, 63.96; H, 7.48; N, 13.32; S, 12.20.

実測値 : C, 63.82; H, 7.51; N, 13.14; S, 12.27.

## 実施例 8 2

N - [ 2 - [ 4 - [ 2 - ( 7 - メトキシカルボニルベンゾオキサゾール - 2 - イ  
ルチオ ) エチル ] ピペラジン - 1 - イル ] エチル ] - N' - ( 2 , 6 - ジイソプ  
ロピルフェニル ) 尿素の製造 :

2 - メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに 7 - メトキシカルボニル - 2 -  
メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例 7 9 と同様に反応・処理し、目  
的化合物を無色結晶として得た。

融点 : 186 - 188°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3414, 3349, 1718, 1668, 1508.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  :

1.18 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.24-2.37 (10H, m),  
2.72 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.25 (2H, q,  $J = 5.4$  Hz),  
3.30 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.44 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz),  
3.99 (3H, s), 4.88 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 5.67 (1H, br s),  
7.20 (1H, d,  $J = 7.1$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz) ,  
7.32 (1H, dd,  $J = 8.3, 7.1$  Hz), 7.35 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz),

7.77 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz), 7.88 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 567 ( $M^+$ ), 146 (100).

元素分析 :  $C_{30}H_{41}N_5O_4S$ として

計算値 : C, 63.47; H, 7.28; N, 12.34; S, 5.65.

実測値 : C, 63.53; H, 7.25; N, 12.10; S, 5.59.

### 実施例 8 3

N - [ 2 - [ 4 - [ 2 - (オキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イルチオ) エチル ] ピペラジン - 1 - イル ] エチル ] - N' - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) 尿素の製造 :

2 - メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに 2 - メルカプトオキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジンを用いて実施例 7 9 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 175 - 176°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3385, 3313, 1660, 1541.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  :

1.19 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.25-2.38 (10H, m),

2.73 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.25 (2H, q,  $J = 6.1$  Hz),

3.30 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.49 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz),

4.90 (1H, t,  $J = 6.1$  Hz), 5.69 (1H, br s),

7.18 (1H, dd,  $J = 8.1, 4.9$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz),

7.21 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J = 8.6, 6.8$  Hz),

7.69 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz), 8.46 (1H, dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 510 ( $M^+$ ), 97 (100).

元素分析 :  $C_{27}H_{39}N_6O_2S$ として

計算値 : C, 63.50; H, 7.50; N, 16.46; S, 6.28.

実測値 : C, 63.63; H, 7.50; N, 16.16; S, 6.21.

## 実施例 8 4

4 - [ 4 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル ] ピペラジン - 1 - イル ] - N - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) ブチルアミドの製造 :

2 , 6 - ジイソプロピルアニリン ( 1.77 g , 10 mmol ) のクロロホルム ( 30 ml ) 溶液に、トリエチルアミン ( 1.11 g , 11 mmol ) を加え、次いで氷冷下で 4 - ブロモ酪酸プロミド ( 1.95 g , 10.5 mmol ) をゆっくりと滴下し、20 分間反応した。反応液を水で希釈しクロロホルムで抽出した。有機層を 0.5 N HCl、水、炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル 120 g、展開溶媒 ; ヘキサン : アセトン = 7 : 1 → 5 : 1 ) で精製し、得られた粗結晶をヘキサン - アセトンから再結晶し、4 - ブロモ - N - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) ブチルアミド 2.06 g ( 収率 63% ) を無色針状晶として得た。

このアミド ( 655 mg , 2 mmol ) と 1 - [ 2 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル ] ピペラジン・2 トリフルオロ酢酸塩 ( 983 mg , 2 mmol ) のアセトニトリル ( 15ml ) 溶液に炭酸カリウム ( 1.11 g , 8 mmol ) を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル 75 g、展開溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 25 : 1 → クロロホルム : アンモニア飽和メタノール 10 : 1 ) で精製し、得られた粗結晶をアセトン - エーテル - ヘキサンから再結晶し、目的化合物 117 mg ( 収率 12% ) を無色結晶として得た。

融点 : 134 - 136°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3432, 3290, 1652, 1500.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.12 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.77-1.82 (2H, m),

2.34-2.41 (6H, m), 2.50-2.52 (6H, m), 2.75 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),

3.08 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.46 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
7.10 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.20 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz),  
7.25-7.32 (2H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 8.72 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 508 ( $M^+$ , 100).

元素分析 :  $C_{29}H_{40}N_4O_2S$ として

計算値 : C, 68.47; H, 7.92; N, 11.01; S, 6.30.

実測値 : C, 68.31; H, 8.03; N, 11.25; S, 6.26.

#### 実施例 8 5

2-〔4-〔2-(7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル〕ピペラジン-1-イル〕-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド

の製造 :

2-トリフルオロメチルフェノール (4.86 g, 30 mmol) のアセトニトリル (60 ml) 溶液に無水酢酸 (3.30 g, 33 mmol) と発煙硝酸 (2.05 g, 33 mmol) を 0℃で混合し得られる硝酸アセチルを 0℃で滴下し、10分間攪拌した。反応液を水で希釈しエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 g, 展開溶媒 ; ヘキサン : 塩化メチレン = 5 : 1) で精製し、2-ニトロ-6-トリフルオロメチルフェノール 2.1 g (収率 33%) を淡黄色結晶として得た。

得られたニトロ体 (2.0 g, 9.65 mmol) のエタノール (60 ml) 溶液に 10% バラジウム炭素触媒 (1.0 g) を加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮し2-アミノ-6-トリフルオロメチルフェノール 1.70 g (収率 99%) を淡黄色結晶として得た。

このアミノフェノール (1.70 g, 9.6 mmol) のエタノール (30 ml) 溶液にジチオ炭酸O-エチルカリウム (1.68 g, 11 mmol) を加え、16時間加熱還流後、溶媒を留去した。残渣を水に溶解し、2N塩酸を加えpH 3-4とし酢酸

エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル60 g, 展開溶媒 ; ヘキサン : アセトン = 5 : 1）で精製し、2-メルカプト-7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾール 1.78 g（収率 81%）を淡褐色結晶として得た。

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプト-7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 135 - 137°C (d.)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3433, 3229, 1664, 1505.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.21 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.64-2.68 (4H, m),  
2.71-2.75 (4H, m), 2.86 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
3.00 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.21 (2H, s),  
3.50 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz),  
7.18 (1H, d,  $J = 7.1$  Hz), 7.29 (1H, dd,  $J = 8.3, 7.1$  Hz),  
7.38 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz),  
7.76 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.59 (1H, br s),

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 548 ( $\text{M}^+$ ), 261 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として

計算値 : C, 61.30; H, 6.43; N, 10.21; F, 10.39.

実測値 : C, 61.31; H, 6.41; N, 10.15; F, 10.16.

#### 実施例 8 6

2-[4-[2-(7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-4-メトキシフェニル)アセトアミドの製造:

1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (1.43 g, 11 mmol) と 2-ブロモ

—N—(2, 6-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドの  
アセトニトリル (50 ml) 溶液に炭酸カリウム (1.52 g, 11 mmol) を加え、室  
温で 12 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機  
層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去  
した。粗結晶をアセトンとヘキサンから再結晶し、2-[4-(2-ヒドロキシ  
エチル)ピペラジン-1-イル]-N-(2, 6-ジイソプロピル-4-ヒ  
ドロキシフェニル)アセトアミド 2.5 g (収率 69%) を無色針状晶として得た。

このアセトアミド体 (640 mg, 1.76 mmol) のメタノールとアセトニトリル  
(1 : 4) の混合溶液 (10 ml) に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.43  
ml, 2.46 mmol) および、トリメチルシリルジアゾメタン (1.23 ml, 2.46 mmol)  
を滴下し、12 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣に 2 N 水酸化ナ  
トリウムを加えアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和  
食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し 2-[4-  
(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-(2, 6-ジイソプロ  
ピル-4-メトキシフェニル)アセトアミド 550 mg (収率 83%) を無色結晶と  
して得た。

このアセトアミドを 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-  
イル]-N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの代わりに用  
い、実施例 85 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 122 - 123°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3471, 3266, 2961, 1633, 1603.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.18 (12H, d,  $J = 7.0$  Hz), 2.64-2.69 (4H, m), 2.69-2.74 (4H, m),  
2.86 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.97 (2H, sept,  $J = 7.0$  Hz),  
3.19 (2H, s), 3.50 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.81 (3H, s),  
6.71 (2H, s), 7.38 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz),  
7.75 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.45 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 578 ( $M^+$ ), 111 (100).

元素分析 :  $C_{29}H_{37}F_3N_4O_3S$ として

計算値 : C, 60.19; H, 6.44; N, 9.68; F, 9.85.

実測値 : C, 60.43; H, 6.49; N, 9.63; F, 9.57.

#### 実施例 8 7

2 - [ 4 - [ 2 - ( 7 - トリフルオロメチルベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ )  
エチル ] ピペラジン - 1 - イル ] - N - ( 2 , 6 - ジイソプロピル - 3 - ニトロ  
フェニル ) アセトアミドの製造 :

2 - ブロモ - N - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) アセトアミドの代わりに  
2 - ブロモ - N - ( 2 , 6 - ジイソプロピル - 3 - ニトロフェニル ) アセトア  
ミドを用いて実施例 8 5 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶とし  
て得た。

融点 : 115 - 117°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3441, 3294, 1665, 1526, 1506.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  :

1.21 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.33 (6H, d,  $J = 7.1$  Hz),

2.64-2.69 (4H, s), 2.72-2.76 (4H, m),

2.86 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.99 (1H, sept,  $J = 6.9$  Hz),

3.22 (2H, s), 3.25 (1H, sept,  $J = 7.1$  Hz), 3.50 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),

7.30 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.38 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz),

7.47 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz),

7.76 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.80 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 593 ( $M^+$ ), 375 (100).

元素分析 :  $C_{28}H_{35}F_3N_5O_4S$ として

計算値 : C, 56.65; H, 5.77; N, 11.80.

実測値 : C, 56.66; H, 5.85; N, 11.75.

#### 実施例 8 8



2-[4-[2-(7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジーン-1-イル]-N-(2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの製造:

2-ブロモ-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの代わりに2-ブロモ-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジン-1-イル]アセトアミドを用いて実施例85と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点: 153 - 155°C(d.)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3437, 3280, 1653, 1505.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

2.42 (3H, s), 2.50 (3H, m), 2.52 (3H, s), 2.65-2.70 (4H, m),  
2.73-2.78 (4H, m), 2.86 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.19 (2H, s),  
3.50 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 6.67 (1H, s), 7.37 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz),  
7.47 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.55 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 571 ( $\text{M}^+$ ), 354 (100).

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$ として

計算値: C, 50.42; H, 4.94; N, 12.25.

実測値: C, 50.49; H, 4.98; N, 12.14.

#### 実施例89

2-[4-[2-(7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジーン-1-イル]-N-[2,4-ビス(エチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの製造:

2-ブロモ-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの代わりに2-ブロモ-N-[2,4-ビス(エチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドを用いて実施例85と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点: 107 - 108°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3438, 3298, 1702, 1505.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.32 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.35 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz),  
2.47 (3H, s), 2.64-2.71 (4H, m), 2.73-2.79 (4H, m),  
2.86 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.93 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz),  
3.16 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 3.19 (2H, s), 3.51 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
6.70 (1H, s), 7.37 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz),  
7.76 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.52 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 599 ( $\text{M}^+$ ), 538 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$ として

計算値 : C, 52.07; H, 5.38; N, 11.68.

実測値 : C, 52.16; H, 5.43; N, 11.59.

#### 実施例 90

2-[4-[2-(7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの製造:

2-ブロモ-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの代わりに2-ブロモ-N-[2,4-ビス(イソプロピルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドを用いて実施例85と同様に反応・処理し、目的化合物を黄色アモルファスとして得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3434, 3312, 1702, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.35 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.36 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz),  
2.46 (3H, s), 2.65-2.71 (4H, m), 2.73-2.80 (4H, m),  
2.87 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.18 (2H, s), 3.50 (1H, sept,  $J = 6.8$  Hz),  
3.51 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 4.02 (1H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 6.75 (1H, s),  
7.37 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz),

## セトアミドの製造：

3-アミノ-2-ヒドロキシアセトフェノン (113 mg, 0.75 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液にジチオ炭酸-O-エチルカリウム (241 mg, 1.5 mmol) を加え、16時間加熱還流した。反応液を濃縮し、水 (20 ml) を加え、希塩酸で pH 3~4 にした。析出物を濾取し、減圧下で加熱乾燥し、7-アセチル-2-メルカプトベンゾオキサゾール 134 mg (収率 92%) を褐色固体として得た。

以下、2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに7-アセチル-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 137 - 139°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3432, 3291, 2961, 1688, 1505.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.21 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.64-2.69 (4H, m),  
2.73-2.77 (4H, m), 2.78 (3H, s), 2.87 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
3.01 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.23 (2H, s), 3.53 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
7.19 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.29 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz),  
7.37 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz),  
7.82 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz), 8.60 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 522 ( $\text{M}^+$ ), 314 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として

計算値 : C, 66.64; H, 7.33; N, 10.72; S, 6.13.

実測値 : C, 66.57; H, 7.34; N, 10.70; S, 6.19.

## 実施例 9 3

2-[4-[2-(7-アセチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-4-メトキシフェニル)アセトアミドの製造：

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-(2,6

ージイソプロピルフェニル) アセトアミドの代わりに 2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-N-(2, 6-ジイソプロピル-4-メトキシフェニル) アセトアミドを用い、実施例 9 2 と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色針状晶として得た。

融点 : 185 - 186°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3454, 3270, 2961, 1686, 1657.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.19 (12H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.43 (3H, s), 2.65-2.69 (4H, m),  
2.72-2.77 (4H, m), 2.87 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz),  
2.98 (2H, sept,  $J = 7.0$  Hz), 3.21 (2H, s), 3.53 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz),  
3.81 (3H, s), 6.71 (2H, s), 7.37 (1H, dd,  $J = 8.0, 7.8$  Hz),  
7.77 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.46 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 552 ( $\text{M}^+$ ), 318 (100).

#### 実施例 9 4

2-[4-[3-(7-アセチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ) プロピル] ホモピペラジン-1-イル]-N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造 :

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに 7-アセチル-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例 1 3 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点 : 86 - 88°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3425, 3303, 2960, 1687, 1658.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.21 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.87-1.93 (2H, m),  
2.00-2.06 (2H, m), 2.67-2.70 (2H, m), 2.46-2.78 (7H, m),  
2.92-2.96 (4H, m), 3.03 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.35 (2H, s),  
3.41 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 7.18 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz),

7.28 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.37 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz),  
7.77 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz),  
8.75 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 550 ( $M^+$ ), 84 (100).

元素分析 :  $C_{31}H_{42}N_4O_3S$ として

計算値 : C, 67.61; H, 7.69; N, 10.17; S, 5.82.

実測値 : C, 67.37; H, 7.62; N, 10.18; S, 5.73.

#### 実施例 9 5

2 - [ 4 - [ 2 - ( 7 - t e r t - ブチルベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ )  
エチル ] ピペラジーン - 1 - イル ] - N - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) ア  
セトアミドの製造 :

2 - t e r t - ブチルフェノール ( 2.00 g, 13.3 mmol ) のアセトニトリル  
( 30 ml ) 溶液に無水酢酸 ( 1.35 g, 13.3 mmol ) と発煙硝酸 ( 13.3 mmol ) を 0  
°C で混合し得られる硝酸アセチルを - 2 0 °C で滴下し、5 分間攪拌した。反応液  
を水で希釈しエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無  
水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィー ( シリカゲル 60 g, 展開溶媒 ; ヘキサン : アセトン = 3 : 1 )  
で精製し、2 - t e r t - ブチル - 6 - ニトロフェノール 600 mg ( 収率 23% )  
を黄色結晶として得た。

このニトロフェノール ( 316 mg, 1.62 mmol ) のエタノール ( 20 ml ) 溶液に  
1 0 % バラジウム炭素触媒 ( 250 mg ) を加え、水素雰囲気下、室温で 1 2 時間  
攪拌した。反応液をセライト濾別し、濾液を減圧下留去し、2 - アミノ - 6 -  
t e r t - ブチルフェノール 260 mg ( 収率 97% ) を赤色結晶として得た。この  
アミノフェノール ( 227 mg, 1.37 mmol ) のエタノール ( 10 ml ) 溶液にジチオ  
炭酸 - O - エチルカリウム ( 242 mg, 1.51 mmol ) を加え、8 時間加熱還流した。  
放冷後、減圧下で溶媒を留去し得られた残渣を水に溶解し濃塩酸で酸性とした  
後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸

ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（シリカゲル 20 g, 展開溶媒 ; ヘキサン : アセトン = 4 : 1）で精製し、7-tert-ブチル-2-メルカプトベンゾオキサゾール 124 mg（収率 44%）を無色結晶として得た。

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに7-tert-ブチル-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例 1 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 138 - 140°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3431, 3286, 2961, 1664, 1503.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.21 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.46 (9H, s), 2.63-2.68 (4H, m),  
2.73-2.77 (4H, m), 2.86 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz),  
3.00 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.22 (2H, s),  
3.49 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 7.14 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz),  
7.18-7.23 (3H, m), 7.29 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz),  
7.44 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz), 8.61 (1H, br s).

ELMS  $m/z$  (relative intensity): 536 ( $\text{M}^+$ ), 263 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として

計算値 : C, 69.37; H, 8.26; N, 10.44.

実測値 : C, 60.53; H, 8.21; N, 10.41.

#### 実施例 96

2-[4-[2-(7-tert-ブチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,4-ビス(エチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル)アセトアミドの製造:

2-メルカプト-7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾールの代わりに7-tert-ブチル-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例 89 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 115 - 117°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3430, 3327, 1699, 1504, 1479.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.32 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.35 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz),  
1.46 (9H, s), 2.47 (3H, s), 2.65-2.70 (4H, m),  
2.76-2.81 (4H, m), 2.87 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz),  
2.93 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 3.16 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz),  
3.20 (2H, s), 3.50 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz),  
6.70 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz),  
7.21 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.44 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz),  
8.54 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 587 ( $\text{M}^+$ ), 381 (100).

#### 実施例 97

2-[4-[2-(5-クロロ-7-イソプロビル-4-メチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロビルフェニル)アセトアミドの製造:

4-クロロ-2-イソプロビル-5-メチルフェノール (1.84 g, 10 mmol) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に無水酢酸 (1.12 g, 11 mmol) と発煙硝酸 (693 mg, 11 mmol) を 0°C で混合し得られる硝酸アセチルを 0°C で滴下し、50 分間攪拌した。反応液を水で希釈しエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 80 g, 展開溶媒 ; ヘキサン : 塩化メチレン = 30 : 1  $\rightarrow$  10 : 1) で精製し、4-クロロ-6-イソプロビル-3-メチル-2-ニトロフェノール 1.88 g (収率 83%) を淡黄色結晶として得た。

このニトロ体 (1.88 g, 8.18 mmol) の酢酸 (30 ml) 溶液に水冷下で亜鉛 (6.4 g, 98 mmol) を少量ずつ加えた。1 時間攪拌後、反応液に酢酸エチルを

加え希釈し、混合物を濾過した。濾液を炭酸ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、2-アミノ-4-クロロ-6-イソプロピル-3-メチルフェノール 1.63 g (収率 99%) を淡黄色油状物として得た。

このアミノフェノール (1.60 g, 8.0 mmol) のエタノール (30 ml) 溶液にジチオ炭酸O-エチルカリウム (1.60 g, 10 mmol) を加え、16時間加熱還流後、溶媒を留去した。残渣を水に溶解し、2N塩酸を加えpH 3-4とし酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 70 g, 展開溶媒 ; ヘキサン : アセトン = 7 : 1) で精製し、得られた白色固形物を酢酸エチルとヘキサンから再結晶し、5-クロロ-7-イソプロピル-2-メルカプト-4-メチルベンゾオキサゾール 1.28 g (収率 66 %) を無色針状晶として得た。

以下、2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに5-クロロ-7-イソプロピル-2-メルカプト-4-メチルベンゾオキサゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 162 - 163°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3436, 3290, 2963, 1660, 1505.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.21 (12H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.33 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz),  
2.52 (3H, s), 2.64-2.70 (4H, m), 2.73-2.77 (4H, m),  
2.85 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.01 (2H, sept,  $J = 6.9$  Hz),  
3.22 (1H, sept,  $J = 6.9$  Hz), 3.23 (2H, s),  
3.48 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 7.07 (1H, s), 7.19 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz),  
7.29 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 8.61 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 570 ( $\text{M}^+$ ), 330 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ として

計算値 : C, 65.18; H, 7.59; N, 9.81.



実測値 : C, 65.19; H, 7.59; N, 9.83.

#### 実施例 9 8

2 - [ 4 - [ 2 - ( 4 , 5 , 6 - トリメトキシベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ ) エチル ] ピペラジン - 1 - イル ] - N - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル )  
アセトアミドの製造 :

炭酸ナトリウム ( 318 mg, 3.0 mmol ) の水 ( 5 ml ) 溶液にスルファニル酸 ( 1.0 g, 6.0 mmol ) を加え、加熱溶解後、氷冷下で亜硝酸ナトリウム ( 414 mg, 6.0 mmol ) の水 ( 1 ml ) 溶液を加え、濃塩酸 ( 1.25 ml ) を滴下し無色の懸濁液を調製した。

水酸化ナトリウム ( 1.1 g, 27.5 mmol ) の水 ( 6 ml ) 溶液に 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェノール ( 921 mg, 6.0 mmol ) を加え、加熱溶解後、氷冷下で先に調製した懸濁液をゆっくりと滴下し、室温で 1 . 5 時間攪拌した。5 0 °C で  
ハイドロサルファイトナトリウムを反応液の赤色がほぼ消失するまで加えた。  
反応液を放冷後、エーテルで 3 回、酢酸エチルで 1 回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、2 - アミノ - 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェノールの粗生成物 640 mg ( 収率 64 % ) を得た。

このアミノフェノール ( 199 mg, 1.0 mmol ) のエタノール ( 5 ml ) 溶液にジチオ炭酸 - O - エチルカリウム ( 321 mg, 2.0 mmol ) を加え、1 6 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、水 ( 30 ml ) を加え、希塩酸で pH 3 ~ 4 にした。析出物を濾取し、減圧下で加熱乾燥し、メタノールとエーテル及びヘキサンから再結晶し、2 - メルカプト - 4 , 5 , 6 - トリメトキシベンゾオキサゾール 155 mg ( 収率 64 % ) を赤紫色針状晶として得た。

2 - メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに 2 - メルカプト - 4 , 5 , 6 - トリメトキシベンゾオキサゾールを用いて実施例 1 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点 : 126 - 129°C ( d. )

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3433, 3254, 2960, 1663, 1486.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.21 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.62-2.67 (4H, m),  
2.72-2.77 (4H, m), 2.83 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz),  
3.00 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.22 (2H, s),  
3.43 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H, s),  
4.32 (3H, s), 6.71 (1H, s), 7.18 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz),  
7.29 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 8.59 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 570 ( $\text{M}^+$ ), 126 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ として

計算値 : C, 63.13; H, 7.42; N, 9.82; S, 5.62.

実測値 : C, 63.01; H, 7.35; N, 9.64; S, 5.51.

#### 実施例 9 9

2-[4-[2-(6,7-ビス(メトキシカルボニル)ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

3-ヒドロキシーフタル酸ジメチル (3.8 g, 18 mmol) のアセトニトリル (60 ml) 溶液に、無水酢酸 (3.6 g, 36 mmol) と発煙硝酸 (2.16 g, 36 mmol) を  $0^\circ\text{C}$  で混合し得られる硝酸アセチルを  $0^\circ\text{C}$  で滴下し、40分間攪拌した。反応液を水で希釈しエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。3-ヒドロキシー4-ニトロフタル酸ジメチルと3-ヒドロキシー6-ニトロフタル酸ジメチルの3:2の混合物 4.34 g (収率 94%) を黄色固形物として得た。これを分離精製することなく次の反応に用いた。

このニトロ体 (4.3 g, 16.8 mmol) の酢酸エチル (60 ml) 溶液に10%パラジウム炭素触媒 (2.5 g) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液をセライト濾別し、この濾液を濃縮した。残渣をメタノール (50 ml) に溶

解し、ジチオ炭酸－Ｏ－エチルカリウム (1.76 g, 11.0 mmol) を加え、16 時間加熱還流した。放冷後、減圧下で溶媒を留去した。残渣に 2 N 塩酸で希釈して酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をエーテルから結晶化し、6, 7-ビス (メトキシカルボニル) - 2-メルカプトベンゾオキサゾール 1.61 g (収率 60%) を黄色結晶として得た。

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりにここで得られた 6, 7-ビス (メトキシカルボニル) - 2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例 1 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 186 - 187°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3312, 2963, 1733, 1718, 1660.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.21 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.60-2.78 (8H, m),  
2.84 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.00 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz),  
3.21 (2H, s), 3.50 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
3.92 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.18 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz),  
7.28 (1H, t,  $J = 8.3$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz),  
7.89 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.59 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 596 ( $M^+$ ), 330 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$  として

計算値 : C, 62.40; H, 6.76; N, 9.39; S, 5.37.

実測値 : C, 62.21; H, 6.76; N, 9.37; S, 5.40.

#### 実施例 100

2- [4- [2- (6, 7-ビス (メトキシメチル) ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ビペラジン-1-イル] -N- (2, 6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造:

3-ヒドロキシフタル酸無水物 (5.0 g, 30.5 mmol) のジクロロエタン (60

ml) 溶液に *N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン (4.39 g, 34.0 mmol) を加え、氷水冷却下、クロロメチルメチルエーテル (2.57 g, 32.0 mmol) を滴下し、室温に戻し 1 時間攪拌した。さらに *N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン (2.20 g, 17.0 mmol) とクロロメチルメチルエーテル (1.28 g, 16.0 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応後、溶媒を留去し、残留物を水で希釈しエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、3-メトキシメチルオキシフタル酸無水物 6.3 g (収率 99%) を無色油状物として得た。

次いで、3-メトキシメチルオキシフタル酸無水物 (3.0 g, 14.4 mmol) の無水テトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に氷水冷却下、水素化リチウムアルミニウム (1.14 g, 30.0 mmol) を少量ずつ加え、室温に戻し 12 時間攪拌した。反応液をエーテル (300 ml) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水 (3 ml) を加え、1 時間攪拌した。反応液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、セライト濾別し、濾液を濃縮し、3-メトキシメチルオキシ-1, 2-ベンゼンジメタノール 1.71 g (収率 60%) を無色油状物として得た。

次いでここで得られたジオール (714 mg, 3.6 mmol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に氷水冷却下、水素化ナトリウム (384 mg, 8.0 mmol) を加え、15 分間攪拌した。続いて、ヨードメタン (1.13 g, 8.0 mmol) を加え、室温に戻し、1 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水で希釈し、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、1, 2-ビス(メトキシメチル)-3-メトキシメチルオキシベンゼン 810 mg (収率 99%) を無色油状物として得た。

次いで、ここで得られたメトキシメチルエーテル体 (810 mg) のテトラヒドロフラン (12 ml) 溶液に 2 N 塩酸 (8 ml) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 20 g, 展開溶媒 ; ヘキサン : アセトン = 10 : 1) で精製し、2, 3-ビス(メトキシメチル)フェノール 480 mg (収率 7

3%) を無色油状物として得た。

2, 3-ビス(メトキシメチル)フェノール(483 mg, 2.65 mmol)のアセトニトリル(5 ml)溶液に、無水酢酸(306 mg, 3.0 mmol)と発煙硝酸(189 mg, 3.0 mmol)を0℃で混合し得られる硝酸アセチルを0℃で滴下し、40分間攪拌した。反応液を水で希釈しエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。2, 3-ビス(メトキシメチル)-6-ニトロフェノールと2, 3-ビス(メトキシメチル)-4-ニトロフェノールの2:1の混合物329 mg(収率54%)を黄色固形物として得た。これを分離精製することなく次の反応に用いた。

このニトロ体(329 mg, 1.44 mmol)の酢酸(5 ml)溶液に水冷下で亜鉛(1.13 g, 17 mmol)を少量ずつ加えた。40分間攪拌後、反応液に酢酸エチルを加え希釈し、混合物を濾過した。濾液を炭酸ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、2-アミノ-5, 6-ビス(メトキシメチル)フェノールと4-アミノ-2, 3-ビス(メトキシメチル)フェノールの2:1の混合物276 mg(収率89%)を油状物として得た。これを分離精製することなく次反応に用いた。

このアミノフェノール(276 mg, 1.29 mmol)をエタノール(10 ml)に溶解し、ジチオ炭酸-O-エチルカリウム(228 mg, 1.42 mmol)を加え、16時間加熱還流した。放冷後、減圧下で溶媒を留去した。残渣に2N塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン: アセトン=5:3)で精製し、6, 7-ビス(メトキシメチル)-2-メルカプトベンゾオキサゾール182 mg(収率59%)を淡褐色固形物として得た。

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりにここで得られた6, 7-ビス(メトキシメチル)-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 96 - 97°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3290, 2961, 1662, 1506, 1125.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.20 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.60-2.78 (8H, m),  
2.84 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.00 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz),  
3.22 (2H, s), 3.40 (6H, s),  
3.48 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 4.63 (2H, s),  
4.74 (2H, s), 7.18 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz),  
7.29 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz),  
7.49 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.60 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 568 ( $\text{M}^+$ ), 330 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ として

計算値 : C, 65.46; H, 7.80; N, 9.85.

実測値 : C, 65.41; H, 7.75; N, 9.71.

#### 実施例 101

2 - [ 4 - [ 2 - [ 6 , 7 - ビス (メトキシメチル) ベンゾオキサゾール - 2 -  
イルチオ ] エチル ] ピペラジン - 1 - イル ] - N - [ 2 , 4 - ビス (エチルチオ)  
- 6 - メチル - 3 - ピリジル ] アセトアミドの製造 :

2 - メルカプト - 7 - トリフルオロメチルベンゾオキサゾールの代わりに 6 ,  
7 - ビス (メトキシメチル) - 2 - メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実  
施例 89 と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色針状晶として得た。

融点 : 118 - 120°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3334, 2926, 1699, 1561, 1501.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.32 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.35 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.47 (3H, s),  
2.64-2.69 (4H, m), 2.75-2.88 (4H, m), 2.85 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz),  
2.93 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 3.15 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 3.20 (2H, s),

3.40 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.49 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 4.64 (2H, s),  
4.77 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz),  
7.50 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.53 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 619 (M), 381 (100).

元素分析 :  $C_{29}H_{41}N_5O_4S_3$ として

計算値 : C, 56.19; H, 6.67; N, 11.30.

実測値 : C, 56.27; H, 6.67; N, 11.19.

#### 実施例 102

2-[4-[2-(7-ヒドロキシメチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)  
エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ア  
セトアミドの製造:

2-メルカプト-7-メトキシカルボニルベンゾオキサゾール (1.1 g, 5.0 mmol) の THF (20 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 1.0 M 水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン溶液 (10 ml) をゆっくりと滴下し、30 分間攪拌した。さらにそのままの温度で 1.0 M 水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン溶液 (5 ml) をゆっくりと滴下し、30 分間攪拌した。冷却下、反応液に希塩酸を加え過剰の水素化ジイソブチルアルミニウムを分解し、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をヘキサンとアセトン及びメタノールから再結晶し、7-ヒドロキシメチル-2-メルカプトベンゾオキサゾール 848 mg (収率 94%) を無色針状晶として得た。

以下、2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに 7-ヒドロキシメチル-2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例 1 と同様に反応・処理して目的化合物を無色結晶として得た。

融点 :  $138 - 139^{\circ}\text{C}$

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3331, 2962, 1657, 1507, 1427.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1.13 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.55 - 2.65 (8H, m), 2.79 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
 3.05 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.11 (2H, s), 3.47 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
 4.74 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 4.90 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz),  
 7.12 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.22 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz),  
 7.26 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.29 (1H, dd,  $J = 7.2, 2.0$  Hz),  
 7.45 (1H, dd,  $J = 7.2, 2.0$  Hz), 8.77 (1H, br s).

ELMS  $m/z$  (relative intensity): 510 ( $M^+$ ), 316 (100).

元素分析 :  $C_{28}H_{38}N_4O_3S$ として

計算値 : C, 65.85; H, 7.50; N, 10.97.

実測値 : C, 65.77; H, 7.64; N, 10.84.

#### 実施例 103

2 - [4 - [2 - [7 - (ピラゾール-3-イル) ベンゾオキサゾール-2-イルチオ] エチル] ピペラジーン-1-イル] -N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの製造:

2 - [4 - [2 - (7-アセチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジーン-1-イル] -N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミド (214 mg, 0.4 mmol) の DMF (15 ml) 溶液にジメチルホルムアミドジメチルアセタール (146 mg, 1.2 mmol) を滴下し、80℃で4時間攪拌した。反応液を放冷後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、2 - [4 - [2 - [7 - (3-ジメチルアミノアクリロイル) ベンゾオキサゾール-2-イルチオ] エチル] ピペラジーン-1-イル] -N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの粗生成物 245 mgを得た。

エナミン体 (245 mg, 0.4 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に酢酸 (123 mg, 2.05 mmol)、ヒドラジーン水和物 (102 mg, 2.05 mmol) を加え室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマ



トグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：アセトン＝5：3）で精製し、目的化合物 129 mg（収率 58%）を無色針状晶として得た。

融点：181 - 183°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3262, 2960, 2360, 1655, 1500.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.21 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.60 - 2.76 (8H, m),  
2.87 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.01 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.23 (2H, s),  
3.53 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz),  
7.19 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.29 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz),  
7.34 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz),  
7.68 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz),  
8.62 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 546 ( $\text{M}^+$ ), 342 (100).

元素分析： $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ として

計算値：C, 65.91; H, 7.01; N, 15.37.

実測値：C, 65.89; H, 7.06; N, 15.22.

#### 実施例 104

2-[4-[2-(7-ニトロベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

3-ニトロサリチル酸 (10 g, 54.6 mmol) の DMF (100 ml) 溶液に炭酸カリウム (16.6 g, 120.1 mmol) を加え、ベンジルブロミド (14.3 ml, 120.1 mmol) を滴下した。80°Cで12時間攪拌し、反応液を水で希釈し、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、2-ベンジルオキシ-3-ニトロ安息香酸ベンジル 16.1 g (収率 81%) を褐色油状物として得た。

このベンジルエステル体 (4.42 g, 12.2 mmol) のエタノール (30 ml) 懸濁

液に水酸化カリウム (1.37 g, 24.4 mmol) 水溶液 (30 ml) を加え、50 °Cで2時間攪拌した。反応液を水で希釈し、エーテルで洗浄後、2 N塩酸で酸性とし、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 90 g, 展開溶媒 ; ヘキサン : アセトン : 酢酸 = 25 : 25 : 1) で精製し、得られた粗結晶をアセトンとヘキサンから再結晶し、2-ベンジルオキシ-3-ニトロ安息香酸 2.1 g (収率 63%) を無色結晶として得た。

この安息香酸 (2.1 g, 7.69 mmol) のtert-ブタノール (70 ml) 溶液に、トリエチルアミン (3.2 ml, 23.1 mmol) およびアジ化ジフェニルホスホリル (1.7 ml, 7.69 mmol) を氷冷下で滴下し、1時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を2 N水酸化ナトリウム水溶液、2 N塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 90 g, 展開溶媒 ; ヘキサン : アセトン = 5 : 1) で精製し、N-tert-ブトキシカルボニル-2-ベンジルオキシ-3-ニトロアニリン 1.61 g (収率 61%) を淡黄色油状物として得た。

このアニリン体 (1.41 g, 4.1 mmol) のトリフルオロ酢酸溶液 (30 ml) にチオアニソール (4.8 ml, 4. mmol) を滴下し、室温で15分間攪拌した。反応液を水で希釈し、2 N水酸化ナトリウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 30 g, 展開溶媒 ; ヘキサン : アセトン = 3 : 1) で精製し、2-アミノ-6-ニトロフェノール 430 mg (収率 68%) を赤紫色結晶として得た。

このフェノール体 (430 mg, 2.8 mmol) のエタノール (30 ml) 溶液にジチオ炭酸-O-エチルカリウム (497 mg, 3.1 mmol) を加え、12時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、2 N塩酸で酸性とし、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去

した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 30 g, 展開溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 10 : 1）で精製し、2-メルカプト-7-ニトロベンゾオキサゾール 381 mg（収率 69%）を黄色結晶として得た。

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプト-7-ニトロベンゾオキサゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色針状晶として得た。

融点 : 153 - 155°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3437, 3226, 1662, 1532, 1505.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.21 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.65-2.70 (4H, m),  
2.72-2.76 (4H, m), 2.88 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
3.00 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.22 (2H, s),  
3.54 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 7.19 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz),  
7.29 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.43 (1H, t,  $J = 8.3$  Hz),  
7.88 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz), 8.07 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz),  
8.60 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 525 ( $\text{M}^+$ ), 125 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ として

計算値 : C, 61.69; H, 6.71; N, 13.32.

実測値 : C, 61.77; H, 6.79; N, 13.16.

#### 実施例 105

2-[4-[2-(7-ニトロベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-4-メトキシフェニル)アセトアミドの製造 :

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの代わりに2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-4-メト

キシフェニル) アセトアミドを用い、実施例 104 と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色針状晶として得た。

融点 : 165 - 166°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3271, 2963, 1659, 1600, 1534.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.19 (12H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.65-2.71 (4H, m), 2.71-2.76 (4H, m),

2.88 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.97 (2H, sept,  $J = 6.8$  Hz),

3.20 (2H, s), 3.54 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.81 (3H, s),

6.71 (2H, s), 7.43 (1H, dd,  $J = 8.3, 7.9$  Hz),

7.88 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz),

8.45 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 555 ( $\text{M}^+$ ), 70 (100).

元素分析 :  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ として

計算値 : C, 60.52; H, 6.71; N, 12.60.

実測値 : C, 60.49; H, 6.71; N, 12.58.

#### 実施例 106

2 - [ 4 - [ 2 - ( 7 - ニトロベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ ) エチル ] ピペラジン - 1 - イル ] - N - [ 2 , 4 - ビス ( エチルチオ ) - 6 - メチル - 3 - ビリジル ] アセトアミドの製造 :

2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - N - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) アセトアミドの代わりに 2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - N - [ 2 , 4 - ビス ( エチルチオ ) - 6 - メチル - 3 - ビリジル ] アセトアミドを用いて実施例 104 と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

融点 : 50 - 52°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3292, 2929, 2817, 1699, 1532.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.33 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.36 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz),  
2.47 (3H, s), 2.64-2.70 (4H, m), 2.72-2.77 (4H, m),  
2.88 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.93 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz),  
3.54 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.16 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz),  
3.19 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.43 (1H, dd,  $J = 8.4, 7.9$  Hz),  
7.88 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz),  
8.52 (1H, br s).

#### 実施例 107

2 - [4 - [2 - (7 - ニトロベンゾオキサゾール - 2 - イルチオ) エチル]  
ピペラジン - 1 - イル] - N - [2, 4 - ビス (イソプロピルチオ) - 6 - メ  
チル - 3 - ビリジル] アセトアミドの製造:

2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] - N - (2,  
6 - ジイソプロピルフェニル) アセトアミドの代わりに 2 - [4 - (2 - ヒド  
ロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] - N - [2, 4 - ビス (イソプロピル  
チオ) - 6 - メチル - 3 - ビリジル] アセトアミドを用いて実施例 104 と同  
様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

融点: 57 - 59°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3299, 2962, 2818, 1702, 1559.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.35 (6H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.36 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.46 (3H, s),  
2.64-2.69 (4H, m), 2.72-2.76 (4H, m), 2.89 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz),  
3.18 (2H, s), 3.50 (1H, sept,  $J = 6.7$  Hz), 3.55 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz),  
4.02 (1H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 6.75 (1H, s),  
7.43 (1H, dd,  $J = 8.3, 7.9$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz),  
8.06 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.50 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 604 (M.), 409 (100).

## 実施例 108

2-[4-[2-(7-ニトロベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル)アセトアミドの製造:

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの代わりに2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル)アセトアミドを用いて実施例104と同様に反応・処理し、目的化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

融点: 70-72°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3290, 2966, 2820, 1683, 1530.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.22 (6H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.32 (6H, d,  $J = 7.2$  Hz) 2.60 - 2.85 (8H, m),  
2.89 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.99 (1H, sept,  $J = 6.5$  Hz), 3.23 (2H, s),  
3.26 (1H, sept,  $J = 7.2$  Hz), 3.54 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
7.30 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.44 (1H, dd,  $J = 8.3, 8.0$  Hz),  
7.48 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz),  
8.07 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.79 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 570 (M.), 321 (100).

## 実施例 109

2-[4-[2-(5-クロロ-7-イソプロピル-4-メチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(エチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの製造:

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの代わりに2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(エチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドを用いて実施例97と同様に反応

・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 120 - 122°C

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3301, 2968, 1690, 1481, 1216.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.32 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.33 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz),

1.35 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.47 (3H, s),

2.66-2.71 (4H, m), 2.75-2.81 (4H, m),

2.86 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.93 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz),

3.15 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 3.20 (2H, s),

3.22 (1H, sept,  $J = 6.8$  Hz), 3.49 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz),

6.70 (1H, s), 7.07 (1H, s), 8.53 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 621( $\text{M}^+$ ), 368(100).

元素分析 :  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}_3$ として

計算値 : C, 55.97; H, 6.48; N, 11.25.

実測値 : C, 56.26; H, 6.40; N, 11.17.

#### 実施例 110

2-[4-[3-(5-クロロ-7-イソプロビル-4-メチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロビル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロビル-3-メトキシフェニル)アセトアミドの製造:

N-(2,6-ジイソプロビル-3-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(3-ヒドロキシプロビル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド (500 mg, 1.32 mmol) のメタノール (8 ml) とアセトニトリル (12 ml) の混合溶液に、N,N-ジイソプロビルエチルアミン (513 mg, 3.97 mmol) とトリメチルシリルジメタン-ヘキサン溶液 (2.0 M, 2.0 ml, 3.97 mmol) を加え4日間攪拌した。反応後、溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水を加えて塩基性にした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト

リウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製し、*N*-（2，6-ジイソプロピル-3-メトキシフェニル）-2-[4-（3-ヒドロキシプロピル）ピペラジン-1-イル]アセトアミド 449 mg（収率 87%）を得た。

このアルコール（150 mg，0.38 mmol）のTHF（3 ml）溶液にトリエチルアミン（50 mg，0.50 mmol）及び4-ジメチルアミノピリジン（5 mg，0.04 mmol）を加え、氷冷撹拌下、塩化メタンスルホニル（53 mg，0.46 mmol）を滴下し、30分間撹拌した。反応後、反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をDMF（5 ml）に溶解し5-クロロ-7-イソプロピル-2-メルカプト-4-メチルベンゾオキサゾール（93 mg，0.38 mmol）、炭酸カリウム（64 mg，0.46 mmol）と18-クラウン-6（10 mg，0.04 mmol）を加え、80℃で1時間撹拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、目的化合物 91 mg（収率 39%）を無色粉末晶として得た。

融点：126 - 127℃

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3288, 2962, 1663, 1501, 1491.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.18 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.30 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz),  
1.33 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.92 (2H, quint,  $J = 7.0$  Hz),  
2.50-2.60 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.54 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz),  
2.70-2.79 (4H, m), 2.92 (1H, sept,  $J = 6.9$  Hz),  
3.13-3.26 (2H, m), 3.21 (2H, s), 3.36 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz),  
3.80 (3H, s), 6.84 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.07 (1H, s),  
7.12 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.59 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 616 ( $M+1$ ), 139 (100).



## 実施例 1 1 1

N-(2, 6-ジイソプロピル-3-メトキシフェニル)-2-[4-[3-(7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)プロピル]ピペラジン-1-イル]アセトアミドの製造:

5-クロロ-7-イソプロピル-2-メルカプト-4-メチルベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプト-7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾールを用いて実施例110と同様に反応・処理し、目的化合物を無色粉末晶として得た。

融点: 139 - 141°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3278, 2960, 1664, 1506, 1332.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.17 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.30 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz),  
 2.06 (2H, quint,  $J = 6.9$  Hz), 2.50-2.60 (4H, m),  
 2.55 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 2.71-2.78 (4H, m), 2.92 (1H, sept,  $J = 6.9$  Hz),  
 3.18 (1H, sept,  $J = 6.9$  Hz), 3.21 (2H, s), 3.39 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz),  
 3.80 (3H, s), 6.84 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz),  
 7.38 (1H, m), 7.47 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz),  
 8.60 (1H, br s).

## 実施例 1 1 2

2-[4-[2-(7-メチルチオベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

N-tert-ブトキシカルボニル-2-ベンジルオキシ-3-ニトロアニリン (9.37 g, 27.2 mmol) をメタノール (150 ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 7.84g (45.5 mmol) を加え、50°Cにて12時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、クロロホルムで抽出した。有機

層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 50 g、展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝6：1）で精製し、2-ベンジルオキシ-3-ニトロアニリン 6.44 g（収率 96.9 %）を淡黄褐色油状物として得た。

このニトロアニリン 5.80 g（23.7 mmol）に氷冷下濃塩酸 10mlを加えて懸濁し、攪拌ながら亜硝酸ナトリウム 4.27 g（61.9 mmol）の水（5ml）溶液を 10 分間かけて滴下した。氷浴中にて 1 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて pH 7 にし、これにナトリウムチオメトキシド 2.00 g（28.5 mmol）を加えて 5 分間攪拌した。80 °C にて更に 10 分間攪拌した後、反応液を室温まで放冷し、これをクロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 150 g、ヘキサン：ベンゼン＝2：1）で精製し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、2-メチルチオ-6-ニトロフェノール 0.87 g（収率 19.8 %）を淡黄褐色針状晶として得た。

このニトロフェノール（290 mg, 1.57 mmol）を酢酸（13 ml）および濃塩酸（0.3 ml）に溶解し、水冷下で、亜鉛粉末（411 mg, 6.28 mmol）を加えた。室温で 15 分間攪拌後、反応液を濾過し、2 N 水酸化ナトリウムおよび飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 20 g、展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、2-アミノ-6-メチルチオフェノール 230 mg（収率 94 %）を淡褐色針状晶として得た。

このフェノール体（230 mg, 1.48 mmol）のエタノール（30 ml）溶液にジチオ炭酸-*o*-エチルカリウム（285 mg, 1.78 mmol）を加え、12 時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、2 N 塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 25 g,

展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、2-メルカプト-7-メチルチオベンゾオキサゾール 224 mg（収率 77 %）を黄色結晶として得た。

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに2-メルカプト-7-メチルチオベンゾオキサゾールを用いて実施例1と同様に反応・処理し、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点：120 - 121°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3247, 2960, 1660, 1499, 1414.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.20 (12H, d,  $J = 7.0$  Hz), 2.59 (3H, s), 2.60-2.78 (8H, m),  
2.85 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.00 (2H, sept,  $J = 7.0$  Hz), 3.21 (2H, s),  
3.49 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 7.13-7.31 (5H, m), 7.40 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz),  
8.61 (1H, br s).

EIMS  $m/z$  (relative intensity): 526 (M.), 125 (100).

#### 実施例113

2-[4-[2-(7-メタンスルホニルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミドの製造:

2-メチルチオ-6-ニトロフェノール (120 mg, 0.648 mmol) の酢酸溶液 (6 ml) に過ホウ素酸ナトリウム 4 水和物 (640 mg, 4.16 mmol) を加え、5°C で4時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g, 展開溶媒; クロロホルム $\rightarrow$ クロロホルム:メタノール=50:1 $\rightarrow$ クロロホルム:メタノール=4:1) で精製し、得られた残渣を酢酸 (12 ml) に懸濁し、氷冷下、亜鉛 (450 mg, 6.88 mmol) 及び濃塩酸 0.2 ml を加え、室温に戻し、20分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム:メタノール=10:1) で精

製し、2-アミノ-6-メタンスルホニルフェノール 26 mg (収率 21 %) を褐色油状物として得た。

このフェノール体 (25.5 mg, 0.136 mmol) のエタノール溶液 (8 ml) にジチオ炭酸-O-エチルカリウム (67.3 mg, 0.420 mmol) を加え、加熱還流下、9 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に pH 4 になるまで 1 N 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 2.5 g, 展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 10 : 1) で精製し、2-メルカプト-7-メタンスルホニルベンゾオキサゾール 29.4 mg (収率 94.4 %) を褐色固形物として得、メタノール-クロロホルム-エーテルから再結晶し、淡褐色結晶として得た。

2-メルカプトベンゾオキサゾールの代わりに 2-メルカプト-7-メタンスルホニルベンゾオキサゾールを用いて実施例 1 と同様に反応・処理し、目的化合物を無色結晶として得た。

融点 : 125 - 128°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3449, 1660, 1503, 1426, 1322.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.21 (12H, d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 2.66-2.71 (4H, m), 2.74-2.81 (4H, m),  
2.86 (2H, t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 3.00 (2H, sept,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 3.22 (2H, s),  
3.26 (3H, s), 3.53 (2H, t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ),  
7.19 (1H, d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, dd,  $J = 8.3, 7.3 \text{ Hz}$ ),  
7.45 (1H, t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.2 \text{ Hz}$ ),  
7.84 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.2 \text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, br s).

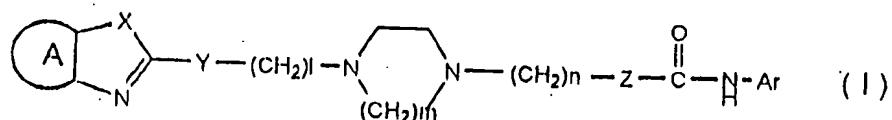
#### 産業上の利用可能性

本発明は、前記一般式 (I) で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物、及び、製薬上許容される担体含有してなる A C A T 阻害剤、細胞内コレステロール輸送阻害剤、血中コレステロール低下剤、又は、マクロファージ泡沫

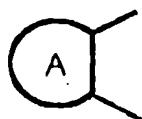
化抑制剤を提供するものである。すなわち、本発明は、前記一般式（I）で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物、及び、製薬上許容される担体を含有してなる、高脂血症、動脈硬化症、頸部及び脳動脈硬化症、脳血管障害、虚血性心疾患、冠状動脈硬化症、腎硬化症、動脈硬化性腎硬化症、細動脈硬化性腎硬化症、悪性腎硬化症、虚血性腸疾患、急性腸管膜血管閉塞症、慢性腸管アンギーナ、虚血性大腸炎、大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症（ASO）などの疾患の治療、予防用の医薬組成物、これらの疾患の治療、予防剤、及び、これらの疾患の治療、予防方法を提供するものである

## 請 求 の 範 囲

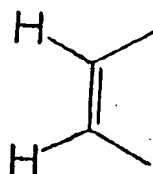
## 1. 一般式 (I)



(式中、



は、置換基を有してもよいベンゼン、ピリジン、シクロヘキサン、又はナフタレンの2価残基、又は、基



を示し、

Arは、置換基を有してもよいアリール基を示し、

Xは、 $\text{---NH---}$ 、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Yは、 $\text{---NR}_1\text{---}$ 、酸素原子、硫黄原子、スルホキシド又はスルホンを示し、

Zは、単結合又は $\text{---NR}_2\text{---}$ を示し、

R<sub>1</sub>は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

R<sub>2</sub>は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

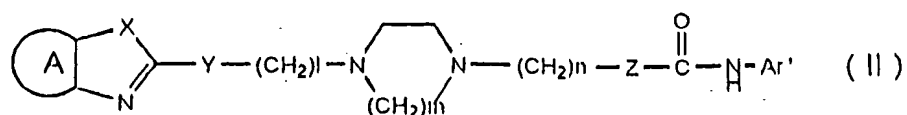
lは、0ないし15の整数を示し、

m は、2 又は 3 の整数を示し、

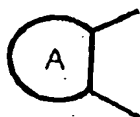
n は、0 ないし 3 の整数を示す。）

で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物。

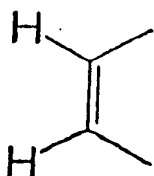
2. 一般式 (I I)



(式中、



は、置換基を有してもよいベンゼン、ビリジン、シクロヘキサン、又はナフタレンの 2 価残基、又は、基



を示し、

X は、 $\text{---NH---}$ 、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Y は、 $\text{---NR}_1\text{---}$ 、酸素原子、硫黄原子、スルホキシド又はスルホンを示し、

Z は、単結合又は  $\text{---NR}_2\text{---}$  を示し、

Ar' は、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有してもよい低級アシルオキシ基、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有してもよい低級アシル基、ニトロ基、リン酸基、ジ低級アルコキシホスホリルオキシ基、スルホンアミド基、

置換基を有してもよいアミノ基、又は、アルキレンジオキシ基から選ばれる 1 ～ 4 個の基で置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基又はピリミジル基を示し、

$R_1$  は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

$R_2$  は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

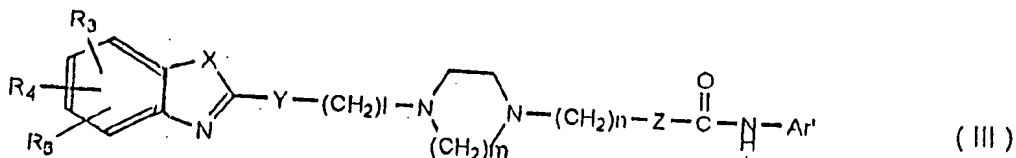
$l$  は、0 ないし 15 の整数を示し、

$m$  は、2 又は 3 の整数を示し、

$n$  は、0 ないし 3 の整数を示す。）

で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物。

### 3. 一般式(III)



(式中、 $X$  は、 $-NH-$ 、酸素原子又は硫黄原子を示し、

$Y$  は、 $-NR_1-$ 、酸素原子、硫黄原子、スルホキシド又はスルホンを示し、

$Z$  は、単結合又は $-NR_2-$ を示し、

$Ar'$  は、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有してもよい低級アシルオキシ基、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有してもよい低級アシル基、ニトロ基、リン酸基、ジ低級アルコキシホスホリルオキシ基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、又は、アルキレンジオキシ基から選ばれる 1 ～ 4 個の基で置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基又はピリミジル基を示し、

$R_1$  は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよ



いアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

$R_2$ は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

$R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよい低級アシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基、リン酸基、シアノ基、ニトロ基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアミノアルキル基、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基、複素環残基、又は、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ のいずれか2個が一緒になってアルキレンジオキシ基を示し、

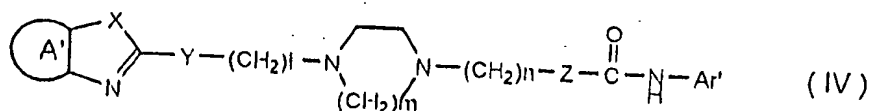
$l$ は、0ないし15の整数を示し、

$m$ は、2又は3の整数を示し、

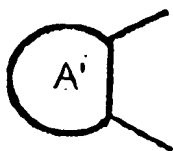
$n$ は、0ないし3の整数を示す。)

で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物。

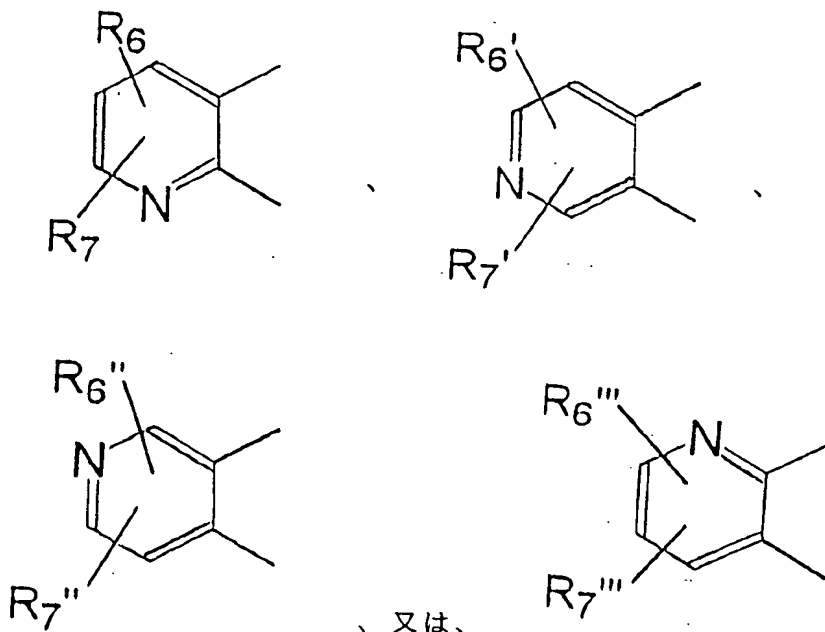
#### 4. 一般式(IV)



(式中、



は、



を示し、

Xは、 $-NH-$ 、酸素原子又は硫黄原子を示し、

Yは、 $-NR_1-$ 、酸素原子、硫黄原子、スルホキシド又はスルホンを示し、

Zは、単結合又は $-NR_2-$ を示し、

Ar'は、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有してもよい低級アシルオキシ基、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有してもよい低級アシル基、ニトロ基、リン酸基、ジ低級アルコキシホスホリルオキシ基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、又は、アルキレンジオキシ基から選ばれる1～4個の基で置換されていてもよいフェニル基、ビリジル基又はピリミジル基を示し、

R<sub>1</sub>は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

R<sub>2</sub>は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、又は、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基を示し、

$R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_6'$ 、 $R_7'$ 、 $R_6''$ 、 $R_7''$ 、 $R_6'''$  及び  $R_7'''$  は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基、リン酸基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアミノアルキル基、置換基を有してもよいシリル低級アルキル基、複素環残基、又は、2個が一緒になってアルキレンジオキシ基を示し、

l は、0 ないし 15 の整数を示し、

m は、2 又は 3 の整数を示し、

n は、0 ないし 3 の整数を示す。)

で表される化合物、これらの塩又はこれらの溶媒和物。

5. 請求の範囲第 1 ないし 4 項の何れかに記載された化合物、その塩又は溶媒和物を含有してなる医薬組成物。

6. 請求の範囲第 1 ないし 4 項の何れかに記載された化合物、その塩又は溶媒和物の 1 種又は 2 種以上の有効量、及び、製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物。

7. ACAT 阻害剤、細胞内コレステロール輸送阻害剤、血中コレステロール低下剤、又は、マクロファージ泡沫化抑制剤である請求の範囲第 5 又は 6 項に記載の医薬組成物。

8. 高脂血症、動脈硬化症、脳血管障害、虚血性心疾患、虚血性腸疾患、大動脈瘤の予防、治療剤である請求の範囲第 5、6 又は 7 項に記載の医薬組成物。

9. ACAT 阻害剤、細胞内コレステロール輸送阻害剤、血中コレステロール低下剤、又は、マクロファージ泡沫化抑制剤を製造するために請求の範囲第 1 ないし 4 項の何れかに記載された化合物、その塩又は溶媒和物の使用。

10. ACAT 阻害剤、細胞内コレステロール輸送阻害剤、血中コレステロール低下剤、又は、マクロファージ泡沫化抑制剤が、高脂血症、動脈硬化症、脳血管障害、虚血性心疾患、虚血性腸疾患、大動脈瘤の予防、治療剤である請求の範囲第 9 項に記載の使用。

11. 請求の範囲第 1 ないし 4 項の何れかに記載された化合物、その塩又は溶媒

和物の１種又は２種以上の有効量を、高脂血症、動脈硬化症、脳血管障害、虚血性心疾患、虚血性腸疾患、又は、大動脈瘤の患者に投与することからなる、高脂血症、動脈硬化症、脳血管障害、虚血性心疾患、虚血性腸疾患、又は、大動脈瘤を治療又は予防する方法。

１２．ＡＣＡＴ阻害剤、細胞内コレステロール輸送阻害剤、血中コレステロール低下剤、又は、マクロファージ泡沫化抑制剤として、その有効量を投与する請求の範囲第１１項に記載の治療又は予防する方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02300

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07D233/70, 235/28, 263/58, 277/74, 277/80, 401/12, 413/04, 413/12, 417/12, 498/04, C07F9/653, A61K31/495, 31/55, 31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D233/70, 235/28, 263/58, 277/74, 277/80, 401/12, 413/04, 413/12, 417/12, 498/04, C07F9/653, A61K31/495, 31/55, 31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	US, 5721266, A (WARNER LAMBERT Co.), February 24, 1998 (24. 02. 98) (Family: none)	1-10
A	US, 3629208, A (Monsant Co.), December 21, 1971 (21. 12. 71) (Family: none)	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
August 13, 1998 (13. 08. 98)

Date of mailing of the international search report  
August 25, 1998 (25. 08. 98)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP 98/02300

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11, 12  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
The claimed invention relates to "methods of treatment of the human body by surgery or therapy" prescribed by PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/02300

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

C 07 D 233/70, 235/28, 263/58, 277/74, 277/80, 401/12, 413/04,  
413/12, 417/12, 498/04,  
C 07 F 9/653, A 61 K 31/495, 31/55, 31/505

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

C 07 D 233/70, 235/28, 263/58, 277/74, 277/80, 401/12, 413/04,  
413/12, 417/12, 498/04,  
C 07 F 9/653, A 61 K 31/495, 31/55, 31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN),  
REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, A	US, 5 7 2 1 2 6 6, A (WARNER LAMBERT Co.), 24日. 2月. 1998年 (24. 02. 98) ファミリーなし	1~10
A	US, 3 6 2 9 2 0 8, A (Monsant Co.), 21日. 12月. 1971年 (21. 12. 71) ファミリーなし	1~10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 08. 98

国際調査報告の発送日

25.08.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星野 紹英 印

4 C 8 2 1 7

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- る。PCT規則39.1(iv)に規定される「手術又は治療による人体の処置方法」に該当する。

2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみにについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

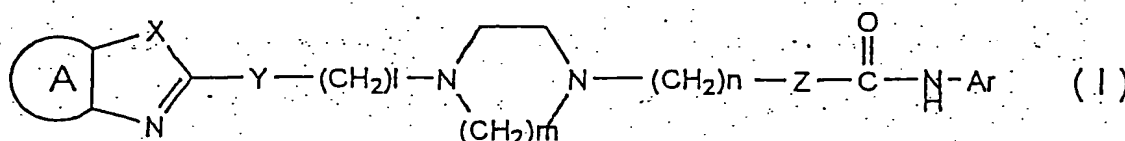
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

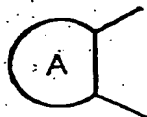


Claims

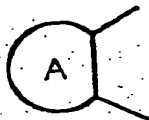
1. A compound represented by the formula (I), salt(s) thereof, or solvate(s) thereof where the solvate(s) are water and/or alcohol(s):



(In the formula,

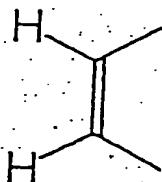


is a divalent residue of benzene, pyridine, cyclohexane or naphthalene each of which may be substituted with from one to four group(s) selected from W1:



or is the formula

represents a group



wherein

Ar is an aryl group which may be substituted with group(s) selected from W5;

X is -NH-, oxygen atom or sulfur atom;

Y is -NR<sub>1</sub>-, oxygen atom, sulfur atom, sulfoxide or sulfone;

Z is a single bond or -NR<sub>2</sub>-;

R<sub>1</sub> is hydrogen atom, lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, aryl group which may be substituted with group(s) selected from W5 or silyl lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W4;

R<sub>2</sub> is hydrogen atom, lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, aryl group which may be substituted with group(s) selected from W5 or silyl lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W4;

W1 is lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkoxy group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylcarbonyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylthio group, lower alkylsulfinyl group, lower alkylsulfonyl group, halogen atom, hydroxyl group, carboxyl group, alkoxycarbonyl group, phosphoric acid group, cyano group, nitro group, sulfonamide group, amino group which may be substituted with group(s) selected from W3, aminoalkyl group

which may be substituted with group(s) selected from W3, silyl lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W4 or heterocyclic residue; and alkylenedioxy group;

W2 is hydroxyl group, lower alkoxy group, lower alkylthio group, lower alkoxycarbonyl group, lower alkylcarbonyloxy group, aryl group, halogen atom, amino group, nitro group, hydroxy lower alkoxy group, lower alkoxy lower alkoxy group, lower alkoxycarbonyl lower alkoxy group and halogenated lower alkoxy group;

W3 is lower alkyl group, aryl group which may be substituted with lower alkyl group or lower alkoxy group and an aralkyl group which may be substituted with lower alkyl group or lower alkoxy group;

W4 is lower alkyl group, aryl groups and an aralkyl group;

W5 is lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkoxy group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylthio group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylsulfinyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylsulfonyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylsulfonyloxy group which may be substituted with group(s) selected from W2, hydroxy lower alkylthio group, lower alkylcarbonyl group which may be substituted with group(s)

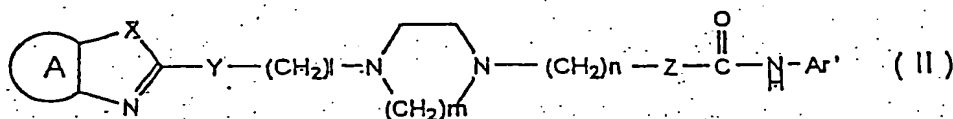
selected from W2, lower alkylcarbonyloxy group which may be substituted with group(s) selected from W2, halogen atom, hydroxyl group, nitro group, phosphoric acid group, di-(lower alkoxy)-phosphoryloxy group, sulfonamide group, amino group which may be substituted with group(s) selected from W3, pyranosyloxy group and alkylenedioxy group;

l is an integer of from 1 to 15;

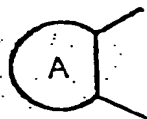
m is an integer of 2 or 3; and

n is an integer of from 1 to 3).

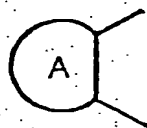
2. A compound represented by the formula (II), salt(s) thereof, or solvate(s) thereof where the solvate(s) are water and/or alcohol(s):



(In the formula,

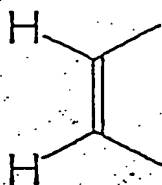


is a divalent residue of benzene, pyridine, cyclohexane or naphthalene each of which may be substituted with from one to four group(s) selected from W1;



or the formula

represents a group



;

wherein

X is -NH-, oxygen atom or sulfur atom;

Y is -NR<sub>1</sub>-, oxygen atom, sulfur atom, sulfoxide or sulfone;

Z is a single bond or -NR<sub>2</sub>-;

Ar' is phenyl, pyridyl or pyrimidyl group which may be substituted with from one to four group(s) selected from lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>2</sub>, lower alkoxy group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>2</sub>, lower alkylthio group, lower alkylsulfinyl group, lower alkylsulfonyl group, lower alkylsulfonyloxy group, hydroxy lower alkylthio group, lower alkylcarbonyl group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>2</sub>, halogen atom, hydroxyl group, lower alkylcarbonyloxy group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>2</sub>, nitro group, phosphoric acid group, di-(lower alkoxy)-phosphoryloxy group, sulfonamide group, amino group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>3</sub>, pyranosyloxy group and alkylene dioxy

group;

$R_1$  is hydrogen atom, lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, aryl group which may be substituted with group(s) selected from W5 or silyl lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W4;

$R_2$  is hydrogen atom, lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, aryl group which may be substituted with group(s) selected from W5, or silyl lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W4;

W1 is lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkoxy group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylcarbonyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylthio group, lower alkylsulfinyl group, lower alkylsulfonyl group, halogen atom, hydroxyl group, carboxyl group, alkoxycarbonyl group, phosphoric acid group, cyano group, nitro group, sulfonamide group, amino group which may be substituted with group(s) selected from W3, aminoalkyl group which may be substituted with group(s) selected from W3, silyl lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W4 or heterocyclic residue; and alkyleneedioxy group ;

W2 is hydroxyl group, lower alkoxy group, lower alkylthio group, lower alkoxycarbonyl group, lower alkylcarbonyloxy

group, aryl group, halogen atom, amino group, nitro group, hydroxy lower alkoxy group, lower alkoxy lower alkoxy group, lower alkoxycarbonyl lower alkoxy group and halogenated lower alkoxy group;

W3 is lower alkyl group, aryl group which may be substituted with lower alkyl group or lower alkoxy group and an aralkyl group which may be substituted with lower alkyl group or lower alkoxy group;

W4 is lower alkyl group, aryl groups and an aralkyl group;

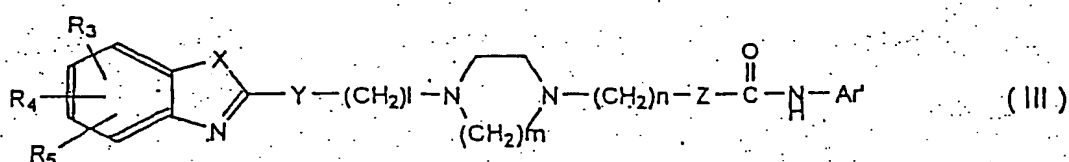
W5 is lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkoxy group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylthio group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylsulfinyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylsulfonyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylsulfonyloxy group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylcarbonyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylcarbonyloxy group, halogen atom, hydroxyl group, nitro group, phosphoric acid group, di-(lower alkoxy)-phosphoryloxy group, sulfonamide group, amino group which may be substituted with group(s) selected from W3 and alkyleneedioxy group;

l is an integer of from 1 to 15;

m is an integer of 2 or 3; and

n is an integer of from 1 to 3).

3. A compound represented by the following formula (III), salt(s) thereof, or solvate(s) thereof where the solvate(s) are water and/or alcohol(s):



(In the formula,

X is -NH-, oxygen atom or sulfur atom;

Y is -NR<sub>1</sub>-, oxygen atom, sulfur atom, sulfoxide or sulfone;

Z is a single bond or -NR<sub>2</sub>-;

Ar' is phenyl, pyridyl or pyrimidyl group which may be substituted with from one to four group(s) selected from lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkoxy group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylthio group, lower alkylsulfinyl group, lower alkylsulfonyl group, lower alkylsulfonyloxy group, hydroxy lower alkylthio group, lower alkylcarbonyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, halogen atom, hydroxyl group, lower alkylcarbonyloxy group which may be substituted with group(s) selected from W2, nitro group, phosphoric acid group, di-(lower alkoxy)-phosphoryloxy group,



sulfonamide group, amino group which may be substituted with group(s) selected from W3, pyranosyloxy group and alkylenedioxy group;

R<sub>1</sub> is hydrogen atom, lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, aryl group which may be substituted with group(s) selected from W5, or silyl loweralkyl group which may be substituted with group(s) selected from W4;

R<sub>2</sub> is hydrogen atom, lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, aryl group which may be substituted with group(s) selected from W5, or silyl loweralkyl group which may be substituted with group(s) selected from W4;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are same or different and are hydrogen atom, loweralkyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, loweralkoxy group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylcarbonyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylthio group, lower alkylsulfinyl group, lower alkylsulfonyl group, halogen atom, hydroxyl group, carboxyl group, alkoxycarbonyl group, phosphoric acid group, cyano group, nitro group, sulfonamide group, amino group which may be substituted with group(s) selected from W3, aminoalkyl group which may be substituted with group(s) selected from W3, silyl lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W4,

or heterocyclic residue; or any of two of R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> form an alkylenedioxy group together;

W<sub>2</sub> is hydroxyl group, lower alkoxy group, lower alkylthio group, lower alkoxy carbonyl group, lower alkyl carbonyloxy group, aryl group, halogen atom, amino group, nitro group, hydroxy lower alkoxy group, lower alkoxy lower alkoxy group, lower alkoxy carbonyl lower alkoxy group and halogenated lower alkoxy group;

W<sub>3</sub> is lower alkyl group, aryl group which may be substituted with lower alkyl group or lower alkoxy group and an aralkyl group which may be substituted with lower alkyl group or lower alkoxy group;

W<sub>4</sub> is lower alkyl group, aryl groups and an aralkyl group;

W<sub>5</sub> is lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>2</sub>, lower alkoxy group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>2</sub>, lower alkylthio group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>2</sub>, lower alkylsulfinyl group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>2</sub>, lower alkylsulfonyl group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>2</sub>, lower alkylsulfonyloxy group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>2</sub>, lower alkyl carbonyl group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>2</sub>, lower alkyl carbonyloxy group, halogen atom, hydroxyl group, nitro group, phosphoric acid group, di-(lower alkoxy)-phosphoryloxy

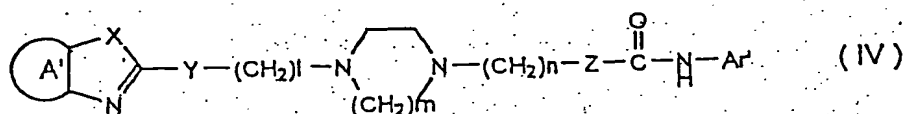
group, sulfonamide group, amino group which may be substituted with group(s) selected from W3 and alkylenedioxy group;

l is an integer of from 1 to 15;

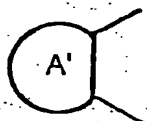
m is an integer of 2 or 3; and

n is an integer of from 1 to 3).

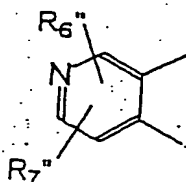
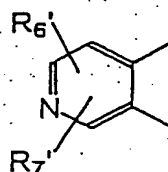
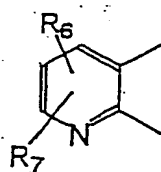
4. A compound represented by the formula (IV), salt(s) thereof, or solvate(s) thereof where the solvate(s) are water and/or alcohol(s):



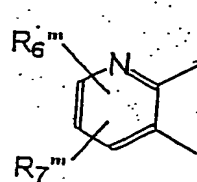
(In the formula,



is .



or



X is -NH-, oxygen atom or sulfur atom;

Y is -NR<sub>1</sub>-, oxygen atom, sulfur atom, sulfoxide or sulfone;

Z is a single bond or -NR<sub>2</sub>-;

Ar' is phenyl, pyridyl or pyrimidyl group which may be substituted with from one to four group(s) selected from lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>2</sub>, lower alkoxy group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>2</sub>, lower alkylthio group, lower alkylsulfinyl group, lower alkylsulfonyl group, lower alkylsulfonyloxy group, hydroxy lower alkylthio group, lower alkylcarbonyl group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>2</sub>, halogen atom, hydroxyl group, lower alkylcarbonyloxy group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>2</sub>, nitro group, phosphoric acid group, di-(lower alkoxy)-phosphoryloxy group, sulfonamide group, amino group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>3</sub>, pyranosyloxy group and alkyleneedioxy group;

R<sub>1</sub> is hydrogen atom, lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>2</sub>, aryl group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>5</sub>, or silyl lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>4</sub>;

R<sub>2</sub> is hydrogen atom, lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W<sub>2</sub>, aryl group which

may be substituted with group(s) selected from W5, or silyl loweralkyl group which may be substituted with group(s) selected from W4;

$R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_6'$ ,  $R_7'$ ,  $R_6''$ ,  $R_7''$ ,  $R_6'''$  and  $R_7'''$  are same or different and are hydrogen atom, lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkoxy group which may be substituted with group(s) selected from W2, halogen atom, hydroxyl group, carboxyl group, alkoxycarbonyl group, phosphoric acid group, sulfonamide group, amino group which may be substituted with group(s) selected from W3, aminoalkyl group which may be substituted with group(s) selected from W3, silyl lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W4, or heterocyclic residue ; or any two of  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_6'$ ,  $R_7'$ ,  $R_6''$ ,  $R_7''$ ,  $R_6'''$  and  $R_7'''$  may form an alkylenedioxy group;

W2 is hydroxyl group, lower alkoxy group, lower alkylthio group, lower alkoxycarbonyl group, lower alkylcarbonyloxy group, aryl group, halogen atom, amino group, nitro group, hydroxy lower alkoxy group, lower alkoxy lower alkoxy group, lower alkoxycarbonyl lower alkoxy group and halogenated lower alkoxy group;

W3 is lower alkyl group, aryl group which may be substituted with lower alkyl group or lower alkoxy group and an aralkyl group which may be substituted with lower alkyl group or lower alkoxy group;

W4 is lower alkyl group, aryl groups and an aralkyl group;

W5 is lower alkyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkoxy group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylthio group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylsulfinyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylsulfonyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylsulfonyloxy group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylcarbonyl group which may be substituted with group(s) selected from W2, lower alkylcarbonyloxy group, halogen atom, hydroxyl group, nitro group, phosphoric acid group, di-(lower alkoxy)-phosphoryloxy group, sulfonamide group, amino group which may be substituted with group(s) selected from W3 and alkylenedioxy group;

l is an integer of from 1 to 15;

m is an integer of 2 or 3; and

n is an integer of from 1 to 3).

5. A pharmaceutical composition containing an effective amount of one or more of the compound(s) mentioned in any of claims 1 to 4, salt(s) thereof, or solvate(s) thereof where the solvate(s) are water and/or alcohol(s) and a pharmaceutically acceptable carrier.

6. The use of a compound mentioned in any of claims 1 to 4, salt(s) thereof, or solvate(s) thereof where the solvate(s) are water and/or alcohol(s) for the preparation of an ACAT inhibitor, an agent for inhibiting the transportation of intracellular cholesterol, an agent for lowering the cholesterol in blood or an agent for suppressing the storage of cholesterol in macrophage as fat droplets.

7. The use according to claim 6 where an ACAT inhibitor, an agent for inhibiting the transportation of intracellular cholesterol, an agent for lowering the cholesterol in blood or an agent for suppressing the storage of cholesterol in macrophage as fat droplets is an agent for therapy or prevention of hyperlipemia, arteriosclerosis, cerebrovascular disorder, ischemic cardiopathy, ischemic enteropathy or aortic aneurysm.

8. A method for therapy or prevention of hyperlipemia, arteriosclerosis, cerebrovascular disorder, ischemic cardiopathy, ischemic enteropathy or aortic aneurysm by administering an effective amount of a compound mentioned in any of claims 1 to 4 or salt(s) thereof, or solvate(s) thereof where the solvate(s) are water and/or alcohol(s) to a patient suffering from hyperlipemia, arteriosclerosis, cerebrovascular disorder, ischemic cardiopathy, ischemic

---

entheropathy or aortic aneurysm.

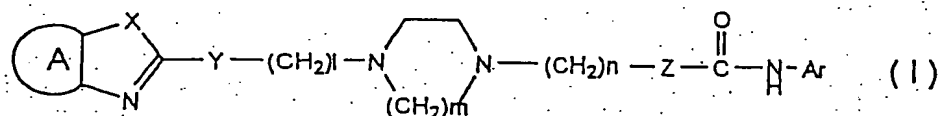
9. A method of therapy or prevention according to claim 8 where an effective amount is administered as an ACAT inhibitor, an agent for inhibiting the transportation of intracellular cholesterol, an agent for lowering the cholesterol in blood or an agent for suppressing the storage of cholesterol in macrophage as fat droplets.



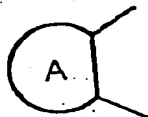
## Abstract

The present invention offers novel cyclic diamine compounds and a pharmaceutical composition containing the same.

The present invention relates to a compound represented by the formula (I) or salt(s) or solvate(s) thereof.



(In the formula,



is an optionally substituted divalent residue of benzene, pyridine, cyclohexane or naphthalene or is a vinylene group where

Ar is an optionally substituted aryl group;

X is -NH-, oxygen atom or sulfur atom;

Y is -NR<sub>1</sub>-, oxygen atom, sulfur atom, sulfoxide or sulfone;

Z is a single bond or -NR<sub>2</sub>-;

R<sub>1</sub> is hydrogen atom, optionally substituted lower alkyl group, optionally substituted aryl group or optionally substituted silyl lower alkyl group;

R<sub>2</sub> is hydrogen atom, optionally substituted lower alkyl group, optionally substituted aryl group or optionally substituted silyl lower alkyl group;

1 is an integer of from <sup>1</sup>~~0~~ to 15;

m is an integer of 2 or 3; and

n is an integer of from <sup>1</sup>~~0~~ to 3).

The compound of the present invention is useful as a pharmaceutical composition, particularly as an inhibitor of acyl coenzyme A cholesterol acyltransferase (ACAT).